Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Московский педагогический государственный университет»



М. Л. Мамалыга

ВЗАИМООБУСЛОВЛЕННОСТЬ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

Монография

МПГУ
Москва • 2015

УДК 612.15:616.8-005
ББК 28.8
М22

Рецензенты:

В. Н. Ананьев, доктор медицинских наук, профессор ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН

И. Э. Рабичев, доктор биологических наук, профессор Института биологии и химии Московского государственного педагогического университета

Мамалыга, Максим Леонидович.

М22 Взаимообусловленность церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при судорожной активности мозга : Монография / М. Л. Мамалыга. – Москва : МПГУ, 2015. – 224 с.

ISBN 978-5-4263-0210-5

Церебральная дисфункция является одной из частых причин рассогласования сложных взаимоотношений между мозгом и сердцем. Возникающие при этом нарушения центральных механизмов регуляции функций сердца нередко приводят к формированию порочного круга взаимообусловленных расстройств, в результате чего проявляется сложный комплекс дисфункций мозга и сердца, которые взаимно усугубляют друг друга и отягощают кардиоцеребральные нарушения. В монографии представлены результаты комплексного исследования функциональной взаимообусловленности церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при коморбидных кардиоцеребральных дисфункциях, обусловленных судорожной активностью (СА) разного генеза. Проведен анализ изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы, возможностей ауторегуляции церебральной гемодинамики, а также нейрофизиологических и нейрохимических изменений при прогрессирующей конвульсивной и неконвульсивной (абсансной) эпилепсии и ее лечении. Полученные результаты позволили выяснить функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, механизмы, провоцирующие ее дисфункции, а также риск возникновения жизнеугрожающих аритмий при разном уровне СА. В работе изложены физиологические концепции автора, объясняющие сопряженность изменений в мозге и сердце, а также описаны современные методы исследования гемодинамики и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Работа предназначена для физиологов, врачей, преподавателей и студентов медицинских вузов и биологических факультетов.

УДК 612.15:616.8-005
ББК 28.8

ISBN 978-5-4263-0210-5

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее сложных и актуальных проблем фундаментальной и клинической физиологии является выяснение механизмов взаимообусловленных расстройств, когда одно заболевание провоцирует сложный комплекс сопутствующих (коморбидных) нарушений. Такие нарушения особенно опасны, поскольку они усугубляют друг друга, что предопределяет неблагоприятный исход болезни [174, 141, 140]. Как свидетельствует клиническая практика, коморбидность является особенностью заболеваний XXI века. В последние 15–20 лет количество больных с коморбидной патологией и их смертность значительно возросли [171, 305, 525, 323, 125, 500]. Механизмы этих нарушений во многом не изучены, однако необходимость их понимания очевидна.

Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается у пациентов с церебральными нарушениями, провоцирующими сопутствующие сердечно-сосудистые дисфункции [308, 500]. Одним из таких заболеваний является эпилепсия и судорожные состояния разной этиологии, которые не ограничиваются изменениями в мозге и часто вызывают тяжелые вегето-висцеральные дисфункции [69, 292, 376, 449, 536]. Причина в том, что чрезмерное возбуждение в ЦНС сопровождается функциональным перенапряжением нейронов и реорганизацией нейрональных сетей в разных отделах мозга, в том числе гипоталамусе и других стволовых структурах, осуществляющих регуляцию функций сердечно-сосудистой системы [202, 567]. Возникающие при этом нарушения вегетативной регуляции сердца [339, 418, 449] часто приводят к жизнеугрожающим аритмиям – одной из основных причин внезапной сердечной смерти [399, 493, 526]. Согласно клиническим исследованиям и данным ВОЗ, риск внезапной сердечной смерти у больных эпилепсией в 2–3 раза выше, чем у населения в целом [219, 491, 493, 510].

Известно и обратное, когда первопричина судорожной активности обусловлена кардиальной дисфункцией [261]. Так, тяжелая сердечная недостаточность может приводить к нарушению церебральной гемодинамики и ишемии, провоцирующей судорожную активность мозга.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективных препаратов нового поколения значительно расширило возможности противосудорожной терапии. Однако в ряде случаев такие препараты нарушают центральные механизмы регуляции сердца, что также может стать причиной возникновения фатальных желудочковых аритмий [376, 496]. В связи с этим Европейское медицинское агентство провело

широкомасштабные исследования, одна из задач которых заключалась в изучении причастности некоторых противосудорожных препаратов к внезапной смерти у больных эпилепсией. Их предварительные результаты недавно опубликованы [397].

Таким образом, анализ результатов исследований убеждает в том, что лечение эпилепсии и других судорожных состояний выходит далеко за пределы только контроля над приступами. Выяснение механизмов взаимообусловленных нарушений особенно актуально для разработки новых способов лечения судорожной активности мозга, поскольку, назначая антисудорожные препараты, врач должен быть убежден в том, что их применение в течение многих лет, а часто и всей жизни, не приведет к сердечно-сосудистой дисфункции. Кроме того, не изучен вопрос о том, почему у некоторых пациентов с высокой судорожной активностью мозга не возникают серьезные дисфункции сердечно-сосудистой системы.

В монографии проведен анализ литературных данных, а также результатов комплексного исследования автором физиологической и нейрохимической взаимообусловленности церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при прогрессирующей конвульсивной и неконвульсивной (абсансной) эпилепсии, а также при дегенеративных изменениях в мозге, повышающих судорожную активность, изучены их особенности и возможности коррекции.

1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВЫСОКОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА

Согласно результатам широкомасштабных международных исследований, в мире количество заболевших эпилепсией увеличивается на 100–90/100 000 людей в год, при этом более чем у половины пациентов с эпилепсией зафиксировано одно или несколько сопутствующих заболеваний [481, 525]. Сочетание разных форм эпилепсий с другими нарушениями приводит к формированию разнообразных коморбидных состояний, которые изменяют клиническую картину заболеваний, увеличивают количество осложнений, снижают эффективность терапии, а также ухудшают прогноз и качество жизни пациентов [432]. При этом сложность этиологической диагностики сопутствующих заболеваний и выбор тактики лечения при эпилепсии обусловлены тем, что до настоящего времени остается малоизученной взаимообусловленность физиологических изменений при коморбидных состояниях. Эти изменения приводят к усугублению функциональных нарушений основного заболевания и возникновению нарушений в других органах и системах.

Так, согласно результатам Российского эпидемиологического исследования, среди пациентов с эпилепсией наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являются: хроническая ишемия головного мозга – 18,1%, сердечно-сосудистые нарушения – 14,7%, хронический гастрит – 9,48%, ИБС – 4,33%, сахарный диабет – 2,8%, хронические заболевания ЖКТ – 37,59%, мочевыводящей системы – 10,57%, органов дыхания – 10,70%. При этом одно сопутствующее заболевание зафиксировано у 11,3% пациентов, два – 10,9%, три – 8,0%, четыре – 4,7%, более 5 – у 9,9% пациентов [37, 38, 47, 482]. Изучение тяжести коморбидного состояния при эпилепсии в зависимости от этиологического фактора выявило наибольшее количество сопутствующих заболеваний в случае сосудистой причины судорожного синдрома. При сосудистой этиологии эпилепсии у всех пациентов выявлены сопутствующие заболевания, при этом 37,8% пациентов имели 3–4, а 41,2% – более 5 сопутствующих заболеваний. У этих пациентов наиболее часто выявляли артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет 2 типа, артропатии, заболевания периферических артерий и вен, нарушение сердечного ритма, купирование которого без антиэпилептической терапии не даст должного клинического эффекта [47, 469].

Развитие коморбидного состояния может быть вызвано близкой анатомо-функциональной связью патологического процесса с несколькими системами. Подтверждением этого являются исследования A. T. Berg в 2011 г., который выявил общие механизмы развития эпилепсии и соматических заболеваний [225]. В исследованиях J. F. Tellez-Zenteno показано, что широкий спектр заболеваний (инсульт, опухоли мозга и т.д.) может являться причиной эпилепсии или быть ассоциирован с эпилепсией через общие этиологические факторы риска [525]. Более того, эпилепсия приводит к усугублению коморбидной патологии. Так, черепно-мозговая травма может быть причиной одновременно эпилепсии и мигрени. Эпилепсия и психозы могут возникнуть при общей церебральной дисфункции. У депрессии могут быть общие механизмы с эпилепсией, что способствует возникновению одного патологического процесса за счет другого.

Коморбидные заболевания осложняют как саму эпилепсию, так и антисудорожную терапию. Так, эпилептическая активность в области миндалевидного тела сопровождается развитием психозов, брадикардии, апноэ, усилением перистальтики пищевода и кишечника [229, 317, 514]. В ряде публикаций отмечается, что у пациентов, принимавших фенитоин и карбамазепин, отмечались пароксизмальная тахикардия, атриовентрикулярные блокады и кардиомиопатии [73, 112]. Причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний при лечении вальпроатами, карбамазепином, фенитоином и ламотриджином может быть повышение уровня гомоцистеина, снижение концентрации фолатов и витамина В6 в плазме [550]. Коморбидные заболевания требуют одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов (полипрагмазии). Известно, что полипрагмазия снижает эффективность терапии и делает ее сложноконтролируемой. Так, одновременное назначение комбинации карбамазепина с фенобарбиталом приводит к повышению активности печеночных ферментов и снижению антиэпилептического действия этих препаратов [71]. Изучение физиологических механизмов взаимообусловленности нарушений, возникающих при коморбидных состояниях, позволит не только улучшить дифференциальную диагностику при эпилепсии, но и правильно подобрать антисудорожную терапию.

Результаты многих исследований выявили высокую коморбидность эпилепсии и сердечно-сосудистых заболеваний [47, 481, 525]. По данным большого международного исследования, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с эпилепсией выше по сравнению с пациентами без эпилепсии на 18,3% [289]. При этом кар-

диальная и сосудистая патологии у пациентов с активной эпилепсией выявлены в 19,5% случаев, а с неактивной эпилепсий – в 16,7%, тогда как без эпилепсии – только у 11,3% пациентов. До настоящего времени нет единых представлений о роли сердечно-сосудистых дисфункций в манифестации и прогрессировании судорожной активности мозга. Вместе с тем показано, что декомпенсация при сердечной недостаточности усугубляет тяжесть и течение эпилепсии [40]. В связи с этим важно изучить механизмы, провоцирующие судорожную активность мозга при разной степени сердечной недостаточности.

Известно, что у пациентов с эпилепсией высокий риск внезапной сердечной смерти и развития коморбидных заболеваний, которые усложняют лечение и ухудшают прогноз болезни [305, 432, 481, 525]. Смертность при эпилепсии возрастает в 2–5 раз, причем основная ее причина связана с кардиальными нарушениями (бради- и тахиаритмией, удлинением интервала QT). Поэтому изучение взаимообусловленных изменений в сердечно-сосудистой системе и мозге при высокой судорожной активности является одной из концептуальных задач не только физиологии и фундаментальной медицины, но и кардионеврологии.

При исследовании коморбидности эпилепсии и ряда неврологических заболеваний выявлены провоцирующие факторы развития и прогрессирования эпилепсии [305, 542, 553]. Показано, что цереброваскулярные заболевания и деменция являются факторами риска как эпилепсии, так и паркинсонизма. Это может объяснить высокую ассоциированность эпилепсии и болезни Паркинсона [525]. Показано, что частота болезни Паркинсона при эпилепсии увеличивается в 3,19 раза. Заболевания, сопровождающиеся хронической и нейропатической болью, мигренью, ассоциированы с эпилепсией, и боль выделена как фактор риска развития эпилепсии [432]. Заболеваемость мигренью у пациентов с эпилепсией увеличивается в 1,6 раза. S. K. Velioglu с коллегами выявили, что у пациентов с мигренью и эпилепсией тяжелее контролировать судорожные припадки по сравнению с пациентами без эпилепсии [545]. У детей между аутизмом и эпилепсией отмечается двунаправленная взаимообусловленность [225].

Смертность при эпилепсии в 1,6–3 раза выше, чем без эпилепсии [299]. Среди детей риск смерти от эпилепсии выше, чем у взрослых. У пациентов с неизвестной этиологией эпилепсии смертность может возрастать в 6,5 раз [525]. Смертность при эпилепсии возрастает в 12 раз при нейродегенеративных заболеваниях, таких как детский церебральный паралич. Большинство смертей с известной этиологией

эпилепсии вызваны инсультом и опухолями мозга [223]. Объяснением высокой частоты смертности от церебральных причин при эпилепсии является увеличение острых цереброваскулярных нарушений в 6,96 раза и в 55 раз – опухолей мозга среди всех возрастных групп [525]. При этом наибольшая частота цереброваскулярных нарушений, ишемического и геморрагического инсульта значительно выше у мужчин и женщин моложе 64 лет. Так, у мужчин частота цереброваскулярных нарушений увеличивается в 11,65 раза, а у женщин – в 14,19 раза. Частота ишемического инсульта у женщин возрастает в 18,74 раза, а у мужчин – в 7,54 раза. Частота геморрагического инсульта у пациентов с эпилепсией возрастает в 24,43 раза в равной степени как среди мужчин, так и женщин моложе 64 лет. Однако до настоящего времени остаются малоизученными механизмы повышения судорожной активности мозга на разных стадиях инсульта в зависимости от латерализации и локализации его очага.

Несмотря на успехи в области эпилептологии, не определена физиологическая последовательность изменений при коморбидных состояниях. Это не снижает возможность правильно определить стратегию лечения и предупредить жизнеугрожающие состояния. Установлено, что возникновение инсульта при эпилепсии приводит к сердечно-сосудистым нарушениям [262, 525]. Это объясняется тем, что эпилепсия сопровождается повышением артериального давления, которое является одним из важных факторов развития ишемического инсульта. Более того, артериальная гипертензия может приводить к эпилептогенным цереброваскулярным повреждениям и прогрессированию эпилепсии [525].

Таким образом, несмотря на всесторонние исследования состояния ЦНС после ишемического инсульта, во многом не изучено влияние повышения судорожной активности мозга, возникающее в постинсультный период, на кардиальные нарушения, а также их зависимость от функциональных возможностей сердца.

2. ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В современной литературе много данных, подтверждающих возникновение и ухудшение кардиальных дисфункций при неврологических заболеваниях [138, 140, 143, 177, 474]. Церебральные и кардиальные нарушения нередко усугубляют друг друга, что отягощает состояние больного. Поэтому прогрессирующие сердечно-сосудистые осложнения, сопутствующие церебральным нарушениям, часто становятся дополнительной серьезной проблемой при лечении неврологических больных [173].

Одним из частых клинических проявлений церебральных нарушений является судорожная активность мозга разной этиологии [232, 468, 495]. В иктальный или постиктальный периоды при конвульсивных и неконвульсивных судорожных состояниях может возникать инфаркт миокарда [396]. Поэтому многие авторы делают вывод, что эпилепсия может быть фактором риска и неблагоприятна для прогноза возникновения инфаркта миокарда [341]. Вегетативный дисбаланс, возникающий при эпилепсии, часто сопровождается жизнеугрожающими кардиальными состояниями [273]. Поэтому важная задача кардионеврологии заключается в изучении физиологических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений при неврологической патологии, сопровождающейся повышением судорожной активности мозга [298]. Это позволит правильно определить тактику лечения кардиоцеребральных нарушений, а также снизить риск неврологических и кардиальных жизнеугрожающих осложнений.

Согласно международной признанной теории, все церебральные механизмы повреждения можно разделить на первичные и вторичные [181]. Первичные могут запускаться механическими или сосудистыми факторами. Вторичные развиваются после повреждения мозга и обусловлены кардиальными, эндокринными, респираторными факторами (гипоксия, гипотония, гипертермия, гипер- и гипогликемия, гипер- и гипокапния). Согласно данной теории, повреждение обусловлено не только первичным фактором вне зависимости от этиологии, но и вторичными патофизиологическими механизмами, усугубляющими дальнейшее повреждение мозга. При этом тяжесть неврологической и кардиальной патологии зависит от первичного фактора, вторичных механизмов повреждения и от возможностей саногенеза. Показано,

что после ишемического инсульта начинает прогрессивно увеличиваться смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и через несколько месяцев частота кардиальных осложнений даже превышает неврологические [511, 549].

Одним из важных факторов повреждения головного мозга является неадекватная церебральная перфузия и доставка кислорода [569]. Нарушение церебральной циркуляции может приводить к ишемическим изменениям головного мозга и повышению судорожной готовности. Нарушение мозгового кровотока инициирует возникновение кардиальных изменений, и в дальнейшем формируется порочный круг кардиоцеребральных нарушений [82]. Так, брадикардия и гипотония, обусловленные прямым нейрогенным влиянием на сердце, усугубляют тяжесть состояния в постинсультном периоде [126]. При этом повышение доставки кислорода с помощью гипероксигенации не решает данную проблему. Более того, гипероксигенация приводит к возникновению высокоактивных перекисных соединений, которые способствуют дальнейшему повреждению мозга и здоровых тканей других органов [272].

Повышение судорожной активности мозга сопровождается увеличением его потребности в кислороде [134]. Поэтому для восстановления баланса доставки и потребления кислорода при церебральных нарушениях, сопровождающихся повышением судорожной активности, используют седативные препараты. Многие из них являются противосудорожными. Однако остается недостаточно изученным вопрос, как разные противосудорожные препараты влияют на кардиальную дисфункцию.

Эпилептическая активность и постиктальный восстановительный период сопровождаются высокой потребностью в энергетических и пластических ресурсах [181]. Нутритивная поддержка головного мозга зависит от сердечного выброса и мозговой циркуляции, поскольку в мозге нет запаса энергетических ресурсов. Поэтому терапия острых неврологических нарушений должна проводиться с учетом резервных возможностей как системной, так и церебральной гемодинамики.

При решении приоритетных задач по поддержанию адекватной перфузии и доставки кислорода к тканям головного мозга необходимо учитывать возможности ауторегуляции мозгового кровотока и изменения гемодинамики [49, 51, 143, 189]. На состояние и возможности изменения церебрального кровотока влияют системная гемодинамика, гормональные и метаболические факторы. Препараты, применяемые в кардиологической практике, также могут значительно ухудшать

церебральную ауторегуляцию [34, 74]. Поэтому оценка резервных возможностей ауторегуляции мозгового кровотока необходима для определения стратегии нейротропной и кардиотропной терапии кардиоцеребральных нарушений.

Кроме того, церебральные нарушения эндокринной регуляции при неврологических заболеваниях оказывают ряд опосредованных влияний на состояние сердечно-сосудистой системы [181]. Это касается, прежде всего, водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Так, волемические нарушения при острых повреждениях головного мозга значительно усугубляют кардиоцеребральную дисфункцию. Нарушения регуляции водно-электролитного состояния приводят к изменению выработки АДГ, альдостерона, гормонов гипоталамуса, гипофиза. Все это сопровождается гиповолемией и повышеним риска развития тромбозов при атеросклерозе, а также тромбоэмболических осложнений. Гиповолемию могут усугублять салуретики, которые часто применяются для лечения отека головного мозга. При этом уменьшение объема циркулирующей крови приводит к уменьшению интерстециальной и внутриклеточной жидкости. Поскольку во внеклеточном пространстве происходят в основном потери жидкости, то это приводит к гипернатриемии и гипокалиемии. Повышение натрия является также приспособительной реакцией, поскольку гипернатриемия способствует уменьшению потерь жидкости. Гипокалиемия обусловлена повышением уровня альдостерона в крови при гиповолемии. Длительное сохранение гипокалиемии может приводить к снижению концентрации калия во внутриклеточной жидкости. Гипокалиемия и гипокалигистия приводят к ряду неблагоприятных и жизнеугрожающих кардиальных нарушений: 1) увеличению риска возникновения жизнеугрожающих аритмий сердца (пароксизм желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков); 2) снижению чувствительности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов к катехоламинам.

Кардиоцеребральные нарушения также усугубляются изменениями кислотно-основного состояния крови при острых повреждениях головного мозга [181]. Локальная ишемия мозга сопровождается накоплением лактата и развитием метаболического ацидоза. Это, в свою очередь, приводит к стимуляции дыхательного центра, гипервентиляции и уменьшению CO_2. Гипокапния вызывает респираторный алкалоз крови, спазм сосудов головного мозга, усугубление ишемии и нарастание местного метаболического ацидоза мозговой ткани. Однако в клинической практике сталкиваются со сложными смешанными нарушениями кислотно-основного состояния в связи со снижением компенсаторных возможно-

стей буферной системы крови, почек и дыхательной системы. Изменения кислотно-основного состояния приводят к снижению инотропной функции сердца и нарушению ауторегуляции мозгового кровотока [50].

Часто жизнеугрожающие кардиальные нарушения при повреждении мозга обусловлены вклинением основания мозга в большое затылочное отверстие [133]. Это происходит в результате повышения внутричерепного давления, которое является неспецифической реакцией на повреждение головного мозга. Согласно доктрине Монро – Келли, внутри черепа существует баланс между объемом мозга, крови и ликвора [181]. Увеличение объема мозга в результате отека, опухоли или кровоизлияния сопровождается повышением внутричерепного давления и снижением церебрального перфузионного давления. Снижение мозговой циркуляции, доставки кислорода и энергетических субстратов приводят к нарастанию отека мозга и усугублению кардиоцеребральных нарушений с повышением уровня судорожной активности мозга.

Ишемический инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, при котором не только повышается судорожная активность, но и возникают разные сердечно-сосудистые нарушения [139, 141, 142, 175, 232]. При этом обнаруживаются как функциональные изменения, так и кардиальные нарушения, требующие специфической терапии. В ряде клинических исследований показано, что ишемический инсульт может вызвать миокардиальное повреждение [363].

В экспериментальных работах на мышах показано влияние локализации и латерализации очага ишемии мозга на кардиальные изменения [393]. При этом кардиальные дисфункции выявлены у 9 из 14 мышей после перевязки левой среднемозговой артерии (СМА). Кардиальная дисфункция проявлялась в виде снижения систолического давления, скорости его нарастания и максимальной скорости снижения давления. Однако у животных после перевязки правой СМА не было выявлено подобных нарушений. Тяжесть кардиальных нарушений (снижение АД и объем миокардиального повреждения) была прямо пропорциональна объему церебральных повреждений. Более того, выявлено, что у животных с нормальной сердечной функцией отмечается незначительное повышение норадреналина, тогда как при кардиальных нарушениях его уровень выше. Авторами высказывается предположение, что подобные кардиальные нарушения при ишемическом инсульте вызваны повышением уровня норадреналина в крови и миокарде.

Во многих исследованиях показано прямое влияние высших вегетативных центров на риск возникновения жизнеугрожающих сердечно-сосудистых нарушений [53, 63]. Это было подтверждено и при

ишемических инсультах в стволе мозга. Большой спектр возникающих нарушений объясняется тесной морфологической и функциональной связью разных вегетативных центров в стволе мозга. В этом случае кардиальная дисфункция может являться предиктором возникновения жизнеугрожающих состояний после инсульта [450].

Многочисленными исследованиями установлено, что постинсультные изменения вегетативного статуса влияют на состояние сердечно-сосудистой системы [122, 142, 172, 268, 282, 459]. При этом кардиальные и сосудистые дисфункции при ишемическом инсульте влияют на выживаемость, прогноз и реабилитацию пациента. Это подтверждает важную роль ВНС в реализации кардиальных компенсаторно-приспособительных механизмов после инсульта. Кардиальная дисфункция в постинсультном периоде, вероятно, обусловлена повышением активности симпатической нервной системы и уровня катехоламинов в крови [238, 241]. В зависимости от локализации инсульта в мозге [329] вегетативный дисбаланс может вызвать аритмии, инфаркт миокарда [216] или внезапную сердечную смерть [431]. При этом повышение активности СНС после ишемического инсульта является одним из важных факторов, повышающих смертность [216]. Уменьшение барорефлекторной чувствительности при инсульте сопровождается 4,5-кратным увеличением показателей летальности [459].

Нарушение регулирующего влияния центральных структур нервной системы может провоцировать возникновение аритмий сердца. Важную роль в регуляции и модуляции вегетативного состояния и возникновении аритмий играет кора островковой доли головного мозга [121, 259, 264, 391]. У людей правая островковая кора играет преобладающую роль в установлении симпатического тонуса, а левая островковая кора – в установлении парасимпатического тонуса [433]. Риск развития аритмий при ишемическом инсульте был значительно выше у пациентов с правосторонними поражениями островка, чем с левосторонними. Кроме того, у пациентов с поражением островка справа отмечалось более высокое артериальное давление и повышение уровня норадреналина [391]. Полученные результаты указывают на преобладающую роль правого островка в повышении активности симпатической нервной системы, что увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Это обусловлено тем, что островок является связующим звеном высших центров, регулирующих деятельность ССС с периферическим звеном ВНС. Кроме того, ишемическое поражение островковой зоны сопровождается патологическими изменениями на ЭКГ [206, 216, 217].

Изменения на ЭКГ при инсульте зависят от его локализации. Аритмии сердца наблюдаются у 21,9% пациентов с ишемическим инсультом (26,8% пациентов с повреждением правого полушария и 14,3% при повреждении левого полушария) и у 20,4% пациентов с геморрагическим инсультом [268]. Наиболее высокая частота обнаружена при субарахноидальном кровоизлиянии (до 37,5%). Механизмы развития аритмий сердца после инсульта не до конца понятны. Есть свидетельства, подтверждающие кортикальный контроль сердечного ритма. Сосудистые повреждения этой области могут вызвать аритмии, обусловленные увеличением симпатического тонуса в результате расторможенности правой островковой коры.

Описаны практически все электрокардиографические изменения при повреждении центральных структур головного мозга [259]. Они включают наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, желудочковые тахикардии, фибрилляцию предсердий, нарушение реполяризации, изменения сегмента ST. В частности, аритмии сердца встречаются при многих заболеваниях центральной нервной системы, таких как ишемический и геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, опухоли мозга, судороги, травмы головы [219, 264, 303, 431].

Подтверждением прямого влияния постинсультных изменений на сердце являются изменения ЭКГ во время острого периода инсульта. В этот период могут отмечаться изменения сегмента ST, инверсия зубца T, транзиторное появление зубца Q [241]. Все это подтверждает взаимосвязь кардиальных и церебральных нарушений после инсульта, которые необходимо оценивать и изучать как единый взаимообусловленный процесс. Быстрое появление и прекращение аритмий сердца свидетельствует о нервном, а не гуморальном влиянии на сердце. Все это подтверждает важную роль симпатической нервной системы в генезе аритмий [573]. Нарушение сложных взаимозависимых механизмов кардиоцеребральной регуляции в постинсультном периоде может приводить к срыву компенсаторно-приспособительных реакций и вызывать внезапную сердечную смерть [205].

При аутопсии пациентов с инсультом не обнаружено изменений в коронарных артериях, однако на ЭКГ выявлены выраженные нарушения [314]. Кроме того, показано снижение функционального состояния миокарда в результате прямого неврогенного влияния на сердце [352]. Для этого сравнили показатели ЭхоКГ и коронароангиографии пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, у которых выявлена элевация сегмента ST и без изменений на ЭКГ. Коронарогенный

характер выявленных изменений на ЭКГ исключили по данным коронароангиографии. В постинсультном периоде у пациентов с элевацией сегмента ST отмечалось снижение локальной сократимости миокарда. Однако механизм неврогенного станнинга миокарда пока не ясен. На ЭКГ показано, что инверсия зубца T после инсульта предшествовала внезапной смерти [386]. Более того, при гистологическом исследовании миокарда у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием выявлены структурные повреждения кардиомиоцитов.

Сердечно-сосудистые осложнения занимают доминирующее положение в структуре смертности не только в остром, но и в восстановительном периоде ишемического инсульта с умеренным неврологическим дефицитом [139, 160, 176, 177]. Более того, по мере восстановления в постинсультном периоде происходит увеличение доли сердечно-сосудистых нарушений, и в конечном итоге смертность от кардиальных осложнений преобладает над неврологическими причинами (исследование ESPS) [278]. Если в течение первого месяца наблюдается 12% кардиальных осложнений, то в течение 1 года они увеличиваются до 28% [511, 549].

Судороги могут являться клиническим симптомом врожденных дефектов развития ССС и центральной нервной системы [522]. Часто судорожный синдром развивается у детей с микроцефалией, недоразвитием мозга, краниостенозом, вследствие повышенного внутричерепного давления, гидроцефалии. При этом нарушения развития ЦНС сочетаются с врожденными пороками ССС. Так, микроделеция 7q11.23 хромосомы приводит к развитию синдрома Вильямса. Этот синдром характеризуется нарушением развития ЦНС, ССС (надклапанный стеноз аорты и стеноз легочной артерии) и судорожным синдромом [522].

Судорожный синдром является частным и общим клиническим симптомом многих опухолей мозга [46, 94, 102, 109]. В этом случае увеличение судорожной активности является отражением повышения внутричерепного давления. Изменения на ЭКГ также являются первыми клиническими симптомами опухолей лобной, височной долей и сенсомоторной области. Опухоли ствола мозга и четвертого желудочка также сопровождаются сердечно-сосудистыми расстройствами (повышением артериального давления и брадикардией). При увеличении размера опухоли и вклинения ствола мозга в затылочное отверстие возникают нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы: выраженная брадикардия, снижение сосудистого тонуса, снижение артериального давления, пароксизмы наджелудочковой тахикардии, инверсия зубца T.

3. ВЛИЯНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Несмотря на современные диагностические возможности, малопонятными остаются кардиогенные механизмы, провоцирующие церебральные нарушения, сопровождающиеся повышением судорожной активности мозга. В свою очередь, эти нарушения могут приводить к прогрессированию и декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний. Коморбидная кардиоцеребральная патология затрудняет выбор адекватной кардиотропной и нейротропной терапии и ухудшает прогноз заболеваний. Вместе с тем коморбидность неврологической патологии и сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с каждым годом. Одной из причин могут быть единые патогенетические механизмы заболевания сердца и мозга. В связи с этим очевидна необходимость изучения фундаментальных механизмов формирования взаимообусловленных кардиоцеребральных нарушений и их лечения.

Исследованиями последних лет показана важная роль кардиальных нарушений в развитии судорожного синдрома [277, 287, 528, 556]. При этом подчеркивается, что нарушениям системной гемодинамики принадлежит определяющая роль в повышении судорожной активности мозга [41]. В связи с этим многие авторы уделяют особое внимание исследованиям резервов ауторегуляции церебрального кровотока при эпилепсии [179].

Частота неврологических осложнений при инфаркте миокарда составляет 10,5–31,5% [126, 373]. При этом инфаркт миокарда является одной из причин повышения судорожной активности мозга [256, 396, 480]. Результаты проведенных исследований показали, что снижение СВ и мозгового кровотока при сердечной недостаточности приводит к повышению эпилептической активности.

Ишемический инсульт остается самым тяжелым осложнением инфаркта миокарда (ИМ) [198, 392]. Кроме того, он может являться самостоятельной причиной повышения судорожной активности мозга. Риск возникновения ишемического инсульта при инфаркте миокарда составляет 0,7–1,2%, однако летальность достигает 40%. При этом в течение первого года после ИМ сохраняется высокая вероятность развития ишемического инсульта [193, 210]. Отягощающими факторами развития инсульта при инфаркте миокарда являются передняя локализация инфаркта миокарда, снижение фракции выброса, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, артериальная гипертен-

зия, повторный инфаркт миокарда. Снижение фракции выброса на 5% сопровождается повышением риска возникновения инсульта на 18% [193]. В 0,9–1,8% случаев после восстановления коронарного кровотока путем тромболитической терапии развивается инсульт. По некоторым данным, проведение тромболитической терапии при ИМ увеличивает вероятность не только геморрагического, но и ишемического инсульта. Доля ишемического инсульта составляет около 0,42–0,75%. Это может быть вызвано развитием компенсаторной гиперкоагуляции после окончания действия тромболитика [316]. Ишемический инсульт со временем может трансформироваться в геморрагический, что сопровождается ухудшением прогноза. Согласно рекомендациям Американского и Европейского обществ кардиологов, любые изменения неврологического статуса после тромболитической терапии следует рассматривать как вероятное геморрагическое кровоизлияние [193, 210]. Все это требует незамедлительной отмены тромболитической, антиагрегантной и назначения гемостатической терапии. Однако такие кардинальные изменения терапии повышают риск не только интракоронарного, но и церебрального тромбоза артерий. Для уточнения диагноза следует провести компьютерную томографию головного мозга [145].

Основными причинами возникновения ишемического инсульта после ИМ остаются тромбоэмболия и нарушение мозговой гемодинамики. Тромбоэмболия может быть связана с левым желудочком, а у пациентов с фибрилляцией предсердий – левым предсердием [193, 210]. Большое значение в развитии инсульта после инфаркта миокарда придают снижению церебральной циркуляции. Быстрые изменения системной гемодинамики при ИМ могут нарушать ауторегуляторный церебральный ответ и вызывать локальное нарушение перфузии [50, 137]. Кроме того, применяемые для лечения ИМ нитраты увеличивают объем венозного русла в мозге, а также нарушают ауторегуляторный ответ артерий на гемодинамические и метаболические факторы. В этом случае успех терапии кардиоцеребральных нарушений после ИМ зависит от возможности быстрого восстановления коронарного кровотока, улучшения ауторегуляции церебральных сосудов и показателей системной гемодинамики [13, 128].

В патогенезе эпилепсии, также как и инсульта, значимую роль отводят цереброваскулярным нарушениям вследствие изменения коллатерального кровотока и резервных возможностей ауторегуляции церебральных сосудов [42, 52]. Это может сопровождаться дистрофическими изменениями нейронов, появлением очаговых изменений

головного мозга [48]. Результаты исследования некоторых авторов показали, что развитие эпилепсии при церебральных дисциркуляторных изменениях ишемического генеза можно рассматривать как клиническую модель повышения судорожной активности при гипоксии головного мозга [59].

В ряде случаев острое нарушение мозгового кровообращения может стать первым клиническим проявлением инфаркта миокарда [146, 193]. Это обусловлено тем, что снижение миокардиального систолического резерва и ухудшение показателей гемодинамики сказывается на церебральной циркуляции. Стенозы брахиоцефальных сосудов, низкий резерв ауторегуляции мозгового кровообращения могут приводить к гипоксии и развитию ишемического повреждения структур мозга [42]. Ишемия вызывает электрическую нестабильность нейронов и запускает механизмы, повышающие судорожную активность. Поэтому длительно сохраняющиеся нарушения системной гемодинамики часто приводят к тяжелым церебральным повреждениям мозга, сопровождающимся нарастанием судорожной активности.

По данным КТ и МРТ, у 7–10% пациентов с четкой клинической картиной очагового поражения головного мозга при ИМ не выявлено церебрального поражения. Данные изменения объясняются снижением церебральной циркуляции и ауторегуляторного резерва сосудов головного мозга [126].

Клиническими исследованиями показано, что увеличение судорожной активности при поздней эпилепсии зависит больше от циркуляторных церебральных изменений, чем от причин, вызывающих вторичный эпилептогенез [29, 38, 72]. При улучшении церебральной циркуляции отмечается снижение активности очагов эпилепсии, ее прогрессирования и уменьшение частоты сосудистой деменции. С возрастом происходит снижение резервных возможностей ауторегуляции церебрального кровотока и снижение порога ишемии мозговой ткани [226]. При этом клиническое проявление припадка соответствует зоне ишемического повреждения.

Высокий уровень кардиальных постинсультных осложнений обусловлен как прямым цереброкардиальным влиянием, так и высокой коморбидностью неврологической патологии с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Примерно у 75% пациентов с ишемическим инсультом выявляется кардиальная патология, которая усугубляет неврологическое состояние. Так, высокое артериальное давление во время острого периода инсульта ухудшает прогноз [190, 216, 217]. Повышение при этом судорожной активности сопровождается нарушением регуляции

мозговой гемодинамики. По данным транскраниальной допплерографии, сочетание артериальной гипертензии и симптоматической эпилепсиии сопровождается снижением и срывом ауторегуляторных возможностей церебрального кровотока [55].

Артериальное давление является одним из главных показателей, определяющих церебральное перфузионное давление. Его снижение в первую очередь сопровождается уменьшением коллатерального кровотока, что приводит к локальной церебральной ишемии. Эти изменения могут привести к гемодинамическому ишемическому инсульту, который составляет до 53% всех инсультов [34]. Сердечная недостаточность является одним из главных этиологических факторов развития гемодинамического инсульта [173, 174]. У 68,1% пациентов, перенесших гемодинамический инсульт, выявлена кардиальная патология, влияющая на сократимость левого желудочка [173]. Во всех известных случаях гемодинамический инсульт сопряжен со снижением АД вследствие уменьшения СВ. Причиной развития сердечной недостаточности при гемодинамических инсультах являются ИБС (58,3%), постинфарктный кардиосклероз (30,6%), инфаркт миокарда (5,6%), фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады. При постоянной форме фибрилляции предсердий повышается не только риск тромбоэмболии, но и происходят гемодинамические изменения церебрального кровотока [34, 137, 139]. Отсутствие предсердного вклада при фибрилляции предсердий сопровождается уменьшением УО на 43% [115]. Минутный объем кровообращения может снижаться на 23%. Нарушение синхронизации кровотока между предсердием и желудочком при атриовентрикулярных блокадах, брадикардии может привести к снижению сердечного выброса и нарушению церебральной гемодинамики. В этих случаях увеличение мозгового кровотока возможно за счет механизмов его ауторегуляции [59].

Ишемический инсульт составляет 80% всех острых нарушений мозгового кровообращения. При этом частота кардиоэмболического инсульта может достигать 20–30%, а у лиц молодого возраста – 40% [28, 176]. Кардиоэмболический инсульт характеризуется высокой частотой развития эпилептического синдрома. В настоящее время кардиоэмболический инсульт выделяют как фактор риска развития эпилепсии [375, 517]. Примерно половина кардиоэмболических инсультов вызвана фибрилляцией предсердий [34, 174]. Ее причина связана с акинезией и отсутствием быстрого кровотока в ушке левого предсердия. Фрагментирование тромба либо восстановление ритма

способствует тромбоэмболии. Кроме того, риск тромбоэмболии повышается не только при наличии тромба в ушке левого предсердия, но даже при эффекте спонтанного контрастирования. Показано, что эффект спонтанного контрастирования, выявляемый при чреспищеводной ЭхоКГ, является фактором риска образования тромбов у пациентов не только с постоянной, но и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [107]. Эффект спонтанного контрастирования в левом предсердии свидетельствует о повышенной агрегации тромбоцитов и снижении скорости кровотока. Выявленное спонтанное контрастирование IV степени по риску кардиоэмболических осложнений приравнивают к внутрипредсердным тромбам.

Одной из причин кардиоэмболии может быть открытое овальное окно, которое диагностируют у 27–30% здоровых людей [39]. Ряд факторов, которые приводят к увеличению давления в правом предсердии, способствуют право-левому сбросу и парадоксальной кардиоэмболии [331]. Источником эмболии часто является система нижней полой вены. У 45,9% пациентов с криптогенным инсультом выявлено открытое овальное окно [360].

Другими важными причинами церебральной кардиоэмболии являются аневризмы левого желудочка, ревматические и неревматические пороки аортального, митрального клапанов. У 12,5% пациентов с ревматическими пороками аортального и митрального клапанов может развиться кардиоэмболический инсульт [174]. Пролапс митрального клапана является причиной нарушения мозгового кровообращения у 8,7% пациентов. Это вызвано миксоматозной дегенерацией митрального клапана.

Острые и транзиторные сердечно-сосудистые нарушения могут служить причиной синкопальных состояний, повышающих судорожную активность мозга [126]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, принято выделять синкопе со снижением церебральной перфузии, без изменения мозговой циркуляции и неясного происхождения [244, 401]. Обмороки, вызванные снижением перфузии в результате кардиальных нарушений, могут повышать судорожную активность. В то же время судорожный синдром может быть причиной синкопе без изменения церебрального кровотока. Поэтому при дифференциальной диагностике синкопальных состояний с судорожным припадком бывает сложно выявить его кардиогенные причины. Несмотря на высокие диагностические возможности в кардиологии и неврологии, определение причины синкопальных состояний остается сложной междисциплинарной проблемой. По данным

Европейского общества кардиологов, частота синкопе в возрасте до 18 лет составляет 15%, а у мужчин и женщин в возрасте 40–59 лет – 16 и 19% соответственно [401]. При этом у пациентов с впервые возникшим кардиогенным синкопе частота внезапной сердечной смерти составляет 24% в течение первого года. Поэтому диагностическая задержка кардиальной патологии приводит к увеличению жизнеугрожающих состояний. Обмороки сердечного происхождения могут возникать вследствие аритмии, структурных изменений сердца и брахиоцефальных сосудов. Частыми причинами структурных повреждений сердца являются механическое препятствие в выводном отделе аорты (стеноз аортального клапана, обструкция выносящего тракта при гипертрофической кардиомиопатии), опухоли сердца (миксома левого предсердия), ревматические пороки аортального клапана, тромбоэмболия легочной артерии, врожденные пороки сердца. Причиной обмороков могут быть стенозы брахиоцефальных артерий или сдавление вертебральных артерий. Аритмогенные обмороки вызваны уменьшением церебральной перфузии вследствие снижения ударного объема (пароксизм наджелудочковой и желудочковой тахикардии, WPW-синдром) и ЧСС (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады II–III ст.).

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что кардиальные дисфункции являются важным фактором формирования различных неврологических нарушений, повышающих судорожную активность мозга. Однако механизмы, провоцирующие взаимообусловленные кардиоцеребральные нарушения, и их эффективная терапия во многом остаются неизученными.

4. ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ

Повышение судорожной активности головного мозга приводит не только к судорожному припадку, но и к разным вегетативным феноменам [23, 77, 98]. При этом малоизученной остается проблема нарушения вегетативной регуляции функций органов и систем при судорожных состояниях. Ее решение поможет не только выявить особенности патофизиологических механизмов регуляции внутренних органов и клинической картины, но также разработать комплекс терапевтических мероприятий, позволяющих осуществлять их медикаментозную коррекцию при судорожном синдроме и предупреждать возникновение жизнеугрожающих состояний.

В последнее время результаты многих исследований указывают на то, что особое внимание следует уделить изучению механизмов нейрокардиальных нарушений в иктальном, пре- и постиктальном периодах, поскольку при судорожных состояниях возникают наиболее опасные кардиоцеребральные нарушения [70, 219, 221, 290, 436, 490, 506, 521]. Показано, что судорожная активность в некоторых структурах мозга прямым и опосредованным путями воздействует на вегетативные центры продолговатого мозга и приводит к возникновению кардиоваскулярных эффектов. Левосторонняя стимуляция коры островка приводит к снижению ЧСС и АД, правосторонняя стимуляция – к повышению ЧСС и АД. Стимуляция поясной извилины у людей [368] и префронтальной коры у крыс [497] сопровождается уменьшением ЧСС и АД.

При судорожных состояниях диапазон нейрокардиальных проявлений очень широкий: от изменения ВСР, продолжительности интервала QT до ареста синусового узла и полной АВ-блокады. Наиболее частыми кардиальными вегетативными симптомами при парциальных и генерализованных судорогах являются тахикардия и артериальная гипертензия [77]. При одновременном мониторинге ЭКГ и ЭЭГ обнаружено, что у пациентов с эпилепсией синусовая тахикардия возникает в 60–100% случаев во время судорог и совпадает с разрядами на ЭЭГ [277, 369]. Также отмечается связь тахикардии с эпилептической активностью определенных структур мозга [369, 556]. Наиболее часто тахикардия и тахиаритмии сопровождают височную эпилепсию [400, 419]. При этом у детей с парциальными судорогами височного происхождения более высокий процент тахикардии по сравнению со взро-

слыми [385]. Брадиаритмии во время судорог возникают реже тахиаритмий, однако они могут вызвать необратимые кардиоцеребральные нарушения в результате ареста синусового узла, атриовентрикулярной блокады III ст. и развития асистолии [252, 422, 491, 507, 515]. По мнению авторов, иктальной брадикардии не всегда уделяется должное внимание, поэтому пациентам с брадиаритмией не выполняется ЭЭГ и они госпитализируются в кардиологические отделения [532]. Показано, что темпоральная эпилептическая активность левого полушария чаще приводит к брадиаритмиям.

В настоящее время показано, что наиболее частой причиной обмороков при судорожной активности мозга является брадикардия [491]. В данном случае этот аномальный вегетативный кардиальный рефлекс, возникающий при эпилептической активности, не сопровождается нарушением проводимости сердца. Предложено несколько механизмов иктальной брадикардии, в основе которых лежат вегетативные рефлексы, увеличивающие активность блуждающего нерва и, следовательно, вызывающие брадикардию. Другие авторы считают, что причиной может быть чрезмерная стимуляция блуждающего нерва, вызванная внезапным увеличением артериального кровяного давления во время судорог [224, 477]. Независимо от того, какой механизм вызывает брадикардию, очевидно, что судороги через вегетативную нервную систему могут вызвать асистолию [460, 492].

Кроме того, коронарная недостаточность при парциальных судорогах может быть результатом косвенных вегетативных влияний. O. Devinsky описал пациентов со сложными парциальными судорогами, которые госпитализированы с ангинозными болями, одышкой и признаками острой миокардиальной ишемии [273]. Показано, что иктальная тахикардия сопровождается изменениями сегмента ST [413, 414, 430, 531, 571]. Также имеются свидетельства инверсии зубца T при иктальной тахикардии [413, 414, 430]. Депрессия ST и инверсия зубца T может указывать на ишемию миокарда.

Некоторые виды парциальных судорожных припадков имеют вегетативные проявления, которые могут носить жизнеугрожающий характер [221, 436]. У детей описаны случаи первичной иктальной остановки сердца, которая послужила причиной внезапной сердечной смерти [70]. В то же время в межприступный период не диагностируются признаки поражения ВНС [97, 461].

Причиной появления вегетативных симптомов и аур является циркуляция волн возбуждения в определенных центральных вегетативных ядрах [77, 96, 98]. Так, эпилептическая активность в области

миндалевидного тела (амигдалы) сопровождается брадикардией, апноэ, усилением перистальтики пищевода и кишечника. Ряд кардиоваскулярных аур и ощущение нарушения терморегуляции обусловлены раздражением передней части поясной борозды и, возможно, сенсомоторной зоны [212]. Эпилептическая активность в инсулярной области сопровождается желудочно-кишечными аурами (гиперсаливацией, неприятными ощущениями в области гортани, одышкой) [387].

Более того, судорожная активность вызывает циркуляцию возбуждения в центральных вегетативных ядрах не только во время судорог, но и в постиктальном периоде. Это приводит к формированию дополнительных патологических путей в разных структурах мозга и усугублению вегетативных нарушений при судорожных состояниях. Поэтому важно достоверно знать влияние центральных ядер ВНС на регуляцию внутренних органов в постсудорожном периоде. Сложность изучения этого вопроса связана с тем, что при судорожной активности мозга признаки дисфункции ВНС часто прикрыты более очевидными моторными проявлениями судорог. Следует отметить, что в большинстве случаев при разных типах судорог характер вегетативных изменений однотипный [208, 209].

В ряде случаев единственным клиническим проявлением эпилептической активности мозга могут быть вегетативные нарушения, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику эпилепсии [435]. Клиническое разнообразие вегетативных дисфункций во время судорог недостаточно изучено, что еще больше затрудняет своевременную диагностику эпилепсии. Поэтому пациенты не получают противосудорожную терапию, в результате чего повышается риск развития жизнеугрожающих состояний. Так, частые аритмии сердца могут быть вызваны судорожным состоянием, а их купирование с помощью одной только кардиальной терапии не дает должного клинического эффекта [301].

Вегетативный дисбаланс может приводить к внезапной сердечной смерти (ВСС) не только во время судорог, но и в постсудорожном периоде [496, 501, 516]. По данным ряда авторов, 10–15% смертей при эпилепсии составляет ВСС [301, 362, 428, 429]. Однако точные механизмы ВСС при судорожных состояниях неизвестны, хотя и получено много данных, подтверждающих вегетативный дисбаланс при ВСС. В экспериментальных работах на животных показано, что интенсивная симпатическая стимуляция сердца может привести к кардиальным повреждениям, аналогичным тем, которые возникают при ВСС после эпилепсии. Такие повреждения могут способствовать возникнове-

нию предсердной экстрасистолии, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, синусовой аритмии, атриовентрикулярным блокадам разной степени, асистолии и пароксизмам желудочковой тахикардии [430, 530, 571]. Снижение ВСР, обусловленное нарушением вегетативного статуса, при эпилепсии увеличивает риск ВСС. Это подтверждается тем, что у пациентов без эпилепсии уменьшение ВСР является независимым фактором развития аритмий сердца и смерти. Внезапная сердечная смерть при эпилепсии характеризуется циркадностью и возникает главным образом ночью [362, 428]. Показано, что вегетативные изменения [441, 463] также имеют суточную циркадность. Вегетативные нарушения проявляются в ночное время у детей с простыми и сложными парциальными судорогами [295], а также у пациентов с височной эпилепсией [370]. Однако в настоящее время мало данных, объясняющих патологические циркадные изменения ВСР при эпилепсии [258].

В ряде исследований показано значимое колебание активности симпатической и парасимпатической системы в пределах тонико-клонической фазы генерализованных судорог. На основании этих изменений объяснены патологические механизмы влияния вегетативного дисбаланса на сердечно-сосудистую систему [436, 513]. Генерализованные клонико-тонические судороги, вызванные длительной двусторонней синхронной мозговой электрической активностью, приводят к возбуждению центральных вегетативных ядер. В преиктальном и раннем иктальном периодах отмечается значимое повышение симпатической активности ВНС и выброс катехоламинов, инсулина, глюкагона. У пациентов регистрируется повышение артериального давления, тахикардия, гипергликемия, респираторные расстройства, нарушение терморегуляторного ответа и т.д. Артериальная гипертония в данном случае также является и компенсаторной реакцией на увеличение внутричерепного давления. Максимальные изменения этих показателей регистрируются в конце тонической фазы. Далее во время клонической фазы отмечается быстрое их возвращение к исходному уровню [436]. В эту фазу судорог может отмечаться брадикардия и остановка дыхания. В конце клонической фазы генерализованных тонико-клонических судорог дыхание возобновляется. Такие быстрые вегетативные кардиореспираторные изменения объясняются одновременной симпатоадреналовой активацией и повышением тонуса блуждающего нерва. Быстрое колебание активности СНС и ПНС может быть причиной развития жизнеугрожающих аритмий сердца. В раннем постиктальном периоде может развиваться гипотония из-за массированной

метаболической перегрузки и десенсибилизации катехоламиновых рецепторов. Более того, значимое увеличение норадреналина во время судорожного припадка может сохраняться в течение нескольких часов после его купирования. Длительное сохранение высокого уровня симпатической активности и концентрации катехоламинов может вызвать развитие кардиомиопатии Такацубо [364, 365].

Важное значение при судорожных состояниях отводится церебральной ауторегуляции, которая находится под влиянием ВНС. В постсудорожном периоде церебральная ауторегуляция неспособна поддерживать давление в интракраниальных сосудах в зависимости от мозгового кровотока [224]. Это может приводить к ишемическим изменениям в мозге. Все это увеличивает риск ВСС при клонико-тонических судорогах на 4,4%.

Тяжелые кардиальные нарушения при парциальных судорогах могут быть обусловлены изменением вегетативной регуляции [430, 530, 571]. Они проявляются аурами и признаками, которые указывают на причастность ВНС к эпилептической активности. К таким вегетативным проявлениям приводит судорожная активность в амигдало-гиппокампальной, орбитофронтальной, лобной долях, покрышке среднего мозга, поясной извилине. Большая часть этих областей входит в состав лимбической системы, которая воздействует на периферические симпатические и парасимпатические вегетативные пути.

Возникновение судорожной активности в этих структурах оказывает одновременное влияние на симпатическую и парасимпатическую регуляцию многих внутренних органов, поскольку их центральные ядра и периферические пути взаимно пересекаются на разных уровнях ВНС. Большое значение придается кардиореспираторным изменениям при судорожной активности, поскольку они вызывают очевидные жизнеугрожающие нарушения [221]. В стволе головного мозга расположены центры, управляющие как автоматизмом дыхания, так и сердечно-сосудистой регуляцией. Вовлечение этих структур при парциальной эпилепсии приводит к респираторным и кардиальным дисфункциям. Об общности кардиореспираторных изменений при эпилепсии свидетельствует одновременное возникновение во время судорожной активности тахикардии и апноэ [346].

Некоторые исследования указывают на то, что активность ВНС может модулировать порог судорожной активности [409]. Хотя прямое влияние вегетативной нервной системы на очаги эпилептогенеза незначительное. Так, если эпилептический очаг находится в теменной области, то высокий уровень активности вегетативной нервной системы

способствует снижению судорожной активности [351]. Афферентная стимуляция блуждающего нерва приводит к прекращению некоторых типов экспериментальных судорог [485]. Вероятно, это обусловлено тем, что стимуляция блуждающего нерва вызывает модуляцию активности связанных с ним структур – ядра tractus solitarus, гиппокампа и других корковых областей, вовлеченных в распространение судорог [253]. Высказывается также предположение, что высвобождение норадреналина из locus coeruleus после стимуляции блуждающего нерва приводит к подавлению судорог [485]. Более того, антиэпилептическое действие ряда препаратов опосредовано через ВНС. Например, снижение судорожной активности вальпроатов связано не только с воздействием на ГАМК-ергическую систему и рецепторы NMDA, но и с увеличением уровня норадреналина в вегетативных центрах гиппокампа и ствола мозга [558]. Известны случаи, когда изменение вегетативного баланса во время приема пищи, наоборот, провоцировало судороги [465]. Механизмы изменения судорожного порога при гастроинтестинальной активности остаются до конца не понятными, поскольку в данном случае происходит повышение активности парасимпатической системы. Nagai Yoko из Национального госпиталя неврологии и нейрохирургии Англии продемонстрировал обратную взаимосвязь между симпатической активностью и возбудимостью корковых структур мозга [409]. Было показано, что в состоянии релаксации повышение периферического сопротивления сопровождается снижением корковой активности. На основании полученных данных предложен способ лечения резистентной эпилепсии, основанный на методах релаксации.

Снижение судорожной активности с помощью антиэпилептических препаратов не всегда приводит к нормализации вегетативного статуса [313]. Это связано с тем, что противосудорожные препараты оказывают ряд косвенных эффектов на вегетативную нервную систему. В некоторых случаях они уменьшают ВСР, удлиняют интервал QT, что у пациентов с эпилепсией может вызвать тяжелую задержку атриовентрикулярной проводимости с развитием брадикардии [335, 355]. Отмена карбамазепина сопровождается увеличением симпатической активности у пациентов с эпилепсией [327]. Фенитоин также обладает депрессивным и отрицательным хронотропными эффектами. Поэтому его рекомендуют применять при иктальной тахикардии и не используют при иктальной брадикардии. Более того, противосудорожные препараты (в том числе карбамазепин и фенитоин) могут приводить к вегетативной дисфункции и проаритмогенному действию [273].

Предполагается, что депрессивный дромотропный и хронотропный эффекты противосудорожных препаратов значимо повышают риск ВСС при их комбинации [473, 533].

В фундаментальной и клинической физиологии симпатические и парасимпатические влияния на сердце при коморбидных состояниях изучают на основании анализа ВСР. Повышение симпатических влияний может являться причиной возникновения ВСС при эпилепсии [362, 403]. Показано, что в преиктальном периоде происходит снижение парасимпатической и нарастание симпатической активности. Во время судорог происходит острая вегетативная дисфункция, провоцирующая развитие аритмии и снижение ВСР [441]. При этом антиэпилептическая терапия при височной эпилепсии не предупреждает снижение ВСР [208, 209]. В большинстве исследований ВСР и показатели ЭКГ при эпилепсии регистрировали только во время судорог. В настоящее время очень мало исследований состояния ССС в постиктальном периоде [214]. В некоторых исследованиях показано, что снижение ВСР происходит не только во время судорог, но и спустя 6 часов после них [536]. Также нет ясной корреляции между ВСР и частотой сердечных сокращений в иктальном и постиктальном периодах [519].

Вегетативные изменения ВСР при судорожных состояниях подтверждаются вегетативными тестами. У пациентов с височной эпилепсией при выполнении тилт-теста (проба с пассивным ортостазом) отмечается снижение ВСР [208], а также снижение чувствительности барорефлекторного ответа [283]. Аномальная вариабельность АД выявлена у пациентов со сложной парциальной эпилепсией, которая свидетельствует о нарушении барорефлекторного ответа.

В заключение следует отметить, что имеющиеся в литературе данные не позволяют сформулировать общую концепцию взаимообусловленности механизмов кардиоцеребральных нарушений, возникающих при эпилепсии и судорожном синдроме разной этиологии.

5. ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ ПРИ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Многочисленные международные клинические исследования пришли к единому результату, свидетельствующему о том, что риск внезапной сердечной смертности (ВСС) у пациентов с эпилепсией увеличивается в 1,4–3,9 раза по сравнению с населением в целом [218, 280, 446]. Более того, у молодых пациентов ВСС возникает в 5 раз чаще, чем у пожилых. Причем в первые 2 года после определения диагноза наблюдается наиболее высокая смертность. По мнению авторов, это обусловлено высокой активностью механизмов нейрофункциональной реорганизации в ЦНС и изменениями вегетативной регуляции внутренних органов. Все это подтверждает важность изучения механизмов вегетативной регуляции функций при повышении судорожной активности мозга.

Эффективные противосудорожные препараты нового поколения не позволяют снизить риск ВСС у пациентов с высокой судорожной активностью мозга [60–62, 73]. Увеличение количества антиэпилептических препаратов, принимаемых пациентами, также увеличивает риск ВСС [552]. Одним из независимых факторов риска ВСС является лечение большими дозами антиконвульсантов [60, 61]. Было показано, что уменьшение количества припадков не приводит к значимому снижению риска ВСС.

Наиболее высокая смертность отмечается у пациентов с резистентной и плохо курабельной эпилепсией [62, 73, 280]. Несмотря на современные возможности диагностики и лечения эпилепсии, у 30% пациентов в Европе и США наблюдается фармакорезистентная эпилепсия. В России у 60–90% пациентов не удается добиться контроля над судорожными припадками [62]. Поэтому становится очевидным, что фармакологические успехи в антиэпилептической терапии полностью не решат эту проблему.

Нередко основной первопричиной ВСС при эпилепсии являются первичные кардиальные нарушения [290, 574]. Поэтому одной из важных задачей эпилептологии является изучение механизмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при повышении судорожной активности мозга. Установлено, что главной причиной внезапной смерти при эпилепсии являются нарушения ритма сердца [469]. При эпилепсии авторы регистрировали тахикардию, при этом ЧСС может достигать 200 уд./мин. Это провоцирует возникновение

пароксизмов, жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости. Увеличение ЧСС во время судорог может приводить к возникновению относительной коронарной недостаточности. Во время приступа зафиксирована ишемически значимая депрессия сегмента ST. При этом в межприступный период у этих пациентов не выявлено признаков, подтверждающих коронарную патологию. Кроме того, у части пациентов длительное мониторирование видео-ЭКГ-ЭЭГ выявило брадикардии и асистолии, которые в 21% послужили показанием к имплантации электрокардиостимулятора.

В настоящее время точно не установлены патофизиологические изменения, обусловливающие возникновение аритмий при эпилепсии. Однако важное значение придается вегетативному дисбалансу и нарушению вариабельности сердечного ритма [514–516, 536]. Снижение ВСР повышает риск ВСС не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, но и у здоровых людей. Известно, что судорожная активность мозга имеет определенную циркадность. Наиболее выраженный вегетативный дисбаланс, снижение ВСР и высокая смертность возникает у больных эпилепсией в ночное время [362, 463].

Экспериментальные и клинические исследования выявили разные изменения ЧСС в зависимости от активности эпилептического очага и его локализации в структурах мозга [536, 562]. Авторы показали функциональное значение асимметрии полушарий головного мозга в изменении вариабельности сердечного ритма. Установлено, что судорожная активность коры островка головного мозга изменяет частоту сердечных сокращений. При этом активность левого полушария оказывает преимущественно парасимпатическое, а правого – симпатическое влияние на сердце. Повреждение этой зоны приводит к развитию жизнеугрожающих аритмий. Увеличение ЧСС и выраженные изменения ВСР иногда отмечаются даже через 5–6 часов после прекращения судорог [446, 536].

При анализе ЭКГ у пациентов с судорожной готовностью мозга многие авторы рекомендуют обращать внимание на изменение длительности интервала QT [200, 260, 344]. Известно, что увеличение его продолжительности повышает риск развития желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков. Было установлено, что увеличение интервала QT отмечалось во всех случаях внезапной смерти при эпилепсии. При этом не было выявлено влияние антиэпилептических препаратов на их продолжительность. Нарушение реполяризации желудочков также выявлено во всех случаях эпилептической активности мозга, которые не сопровождались возникновением ВСС. Иктальная

активность приводит не просто к увеличению продолжительности интервалов QT, а к значимому изменению его длительности от одного сердечного цикла к другому. Изменение продолжительности QT в пределах одного или нескольких отведений принято называть дисперсией QT. Это понятие используется для оценки пространственной негомогенности реполяризации миокарда и является условием возникновения желудочковых тахикардий [25, 170]. В ряде работ при эпилепсии у детей выявлено увеличение дисперсии QT, что свидетельствует о высоком риске возникновения жизнеугрожающего состояния [200].

В основе эпилептогенеза и нарушений ритма сердца нередко лежат общие функциональные или структурные нарушения ионных каналов. Эти изменения могут быть как генетически детерминированы, так и вызваны изменением гомеостаза. Одинаковые ионные каналы есть как в мозге, так и в сердце [548]. Поэтому дисбаланс ионной проводимости сопровождается не только возникновением эпилептической активности, но и риском жизнеугрожающих аритмий [218]. Подтверждением этого является внезапная аритмогенная смерть у пациентов с эпилепсией при генетической мутации SCN5A-гена, кодирующего альфа-субъединицу потенциалзависимых натриевых каналов [215]. Предпосылкой ВСС также может быть изменение активности ионных каналов, вызванное нарушением вегетативной регуляции лекарственными препаратами, гормональными и метаболическими факторами [207]. При этом часть каналов участвует в деполяризации (натриевые каналы), а другая часть – в реполяризации (калиевые каналы). Нарушение деполяризации миокарда сопровождается тахиаритмиями и брадиаритмиями, а нарушение реполяризации может приводить к возникновению триггерной активности и нарушениям ритма по типу Torsade de Pointes.

Функциональные нарушения разных отделов ЦНС в постсудорожном периоде могут инициировать ВСС [514, 516]. Так, резкое снижение активности головного мозга в постсудорожном периоде может вызвать ВСС по типу асистолии [388]. Нейрофункциональные изменения в постиктальном периоде приводят к нарушению симпатико-парасимпатических влияний на сердечный ритм и выраженному снижению его вариабельности [514, 515]. Поэтому для предотвращения жизнеугрожающего состояния рекомендовано использовать после судорог бета-блокаторы.

Чрезмерная симпатическая активность при эпилепсии приводит не только к функциональным, но и к обратимым морфологическим изменениям миокарда. Известно, что высокая симпатическая активность

может быть причиной синдрома Такацубо, который характеризуется транзиторной дилатацией и систолической дисфункцией желудочков [201]. При клонико-тонических судорогах возрастание симпатической активности также может приводить к синдрому Такацубо [257]. На ЭКГ этот синдром проявляется изменениями, которые похожи на инфаркт миокарда. Во время ВСС и состояний близких к критическому при эпилепсии описаны изменения на ЭКГ, подобные синдрому Такацубо [297]. В ряде работ показано, что эпилепсия характеризуется симпатической дисфункцией, сопровождающейся уменьшением количества терминалей [328, 349]. При этом повышается активность и чувствительность симпатических рецепторов. Структурные и функциональные изменения рецепторов при судорожных состояниях объясняет нарушение ВСР и ЧСС. Снижение ВСР и количества симпатических терминалей на фоне неправильной антиэпилептической терапии может быть одной из причин ВСС.

6. ВЛИЯНИЕ КОНВУЛЬСИВНОЙ ЭПИЛЕПСИИ И СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА РАЗНОГО ГЕНЕЗА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

6.1. Регуляция сердечного ритма при разном уровне судорожной активности мозга

Неврологические расстройства, возникающие при эпилепсии, вызывают вегето-висцеральные дисфункции, нарушая в том числе регуляцию сердечно-сосудистой системы [340, 448, 496]. Согласно современным представлениям, сочетание этих нарушений обусловлено патологическими механизмами, в основе которых лежит рассогласование функционально взаимообусловленных отношений между нервной и сердечно-сосудистой системами [382, 408, 480]. Известно, что вегетативный дисбаланс регуляции функций сердца, возникающий при эпилепсии, является патогенетической основой развития внезапной сердечной смерти [222, 509, 526].

Чаще всего клинически выраженная дисфункция сердечно-сосудистой системы проявляется после того, как прогрессирующая судорожная активность (СА) мозга достигает достаточно высокого уровня. Недооценка кардиальных изменений на ранних этапах эпилептогенеза негативно сказывается на перспективе восстановления больных. Результаты некоторых исследований предполагают возможность использования параметров сердечного ритма в качестве биомаркера, позволяющего оценить вероятность возникновения эпилептического статуса [287, 350]. Однако этот способ пока недостаточно эффективен, поскольку мало изучены механизмы взаимообусловленности кардиальных и церебральных нарушений при разных уровнях судорожной активности. Изучение фундаментальных вопросов этой проблемы предполагает проведение не только клинических, но и доклинических экспериментальных исследований на адекватных моделях лабораторных животных.

Прогрессирующую СА у крыс линии Wistar создавали с помощью киндлинга (раскачки), ежедневного в/б введения субконвульсивной дозы пентилентетразола (ПТЗ, коразола, «Sigma» USA, 24 мг/кг). Это

позволяет создать эпилептическую систему в мозге экспериментальных животных. ПТЗ не оказывает прямого влияния на сердце и сосуды [71]. Его действие связано с уменьшением активности ГАМКА-рецепторного комплекса, что вызывает патологическое усиление возбуждения нейронов.

Острые клонико-тонические судороги вызывали введением пороговой дозы ПТЗ. Животные контрольной группы получали эквивалентные объемы физраствора. Судорожную активность определяли по минимальной дозе ПТЗ, индуцирующей припадок индивидуально у каждого животного. Для этого животным в/в вводили 1%-ный раствор ПТЗ со скоростью 0,1 мл/мин с помощью инфузомата (Braun Perfusor Compact, Германия). После инъекции судорожной дозы препарата животных помещали в отдельные клетки и наблюдали за их индивидуальным поведением.

Регуляцию ритма, изменение кардиальной проводимости и риск возникновения жизнеугрожающих аритмий при повышении судорожной активности мозга изучали с помощью вариабельности сердечного ритма и ЭКГ синхронихированной с ЭЭГ. Запись видео-ЭКГ-ЭЭГ проводили у свободно передвигающихся животных в режиме online с помощью беспроводной телеметрической системы ML880B106 фирмы “ADInstruments” (Австралия), позволяющей проводить многодневный мониторинг без малейшего беспокойства и стрессирования животных (рис. 1). Телеметрическая система одновременно регистрирует ЭКГ- и ЭЭГ-сигналы с помощью трансмиттера TR40BB и проводит видеорегистрацию поведения животных (рис. 2).

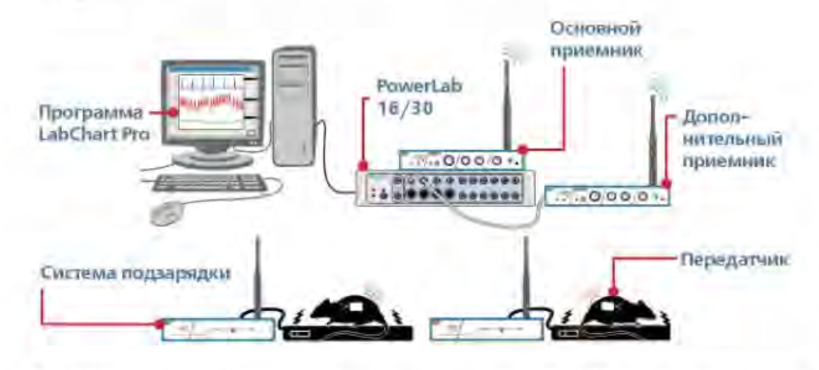


Рис. 1. Общая схема телеметрического online мониторирования ЭКГ и ЭЭГ (инструкция к программе LabChart Pro)

Телеметрические датчики имплантировали в брюшную полость за две недели до начала исследования. Для записи ЭКГ один из электродов первой пары трансмиттера фиксируют к мечевидному отростку, другой – к грудинно-подъязычной мышце, что соответствует III стандартному отведению. Для записи ЭЭГ один из электродов второй пары вживляли эпидурально над нужной областью коры, а второй (референтный) размещали над мозжечком. Операцию проводили под общей анестезией смесью золетил, рометар (20 и 10 мг/кг соответственно), соблюдая правила асептики и антисептики.

Послеоперационный период составлял 15 дней. В течение первых 7 дней животным вводили гентамицин и кетонал.

С помощью пакета специализированных прикладных программ LabChart 7 проводили изучение ЭКГ и ВСР крысы. Анализ ЭКГ предусматривал определение длительности интервалов PQ, QRS, QT, QTc, TpeakTend, зубца P, смещения сегмента ST, частоты сердечных сокращений. Все значения указанных параметров определяются программой LabChart 7 в каждом сердечном цикле и переносятся для статистической обработки в Excel.

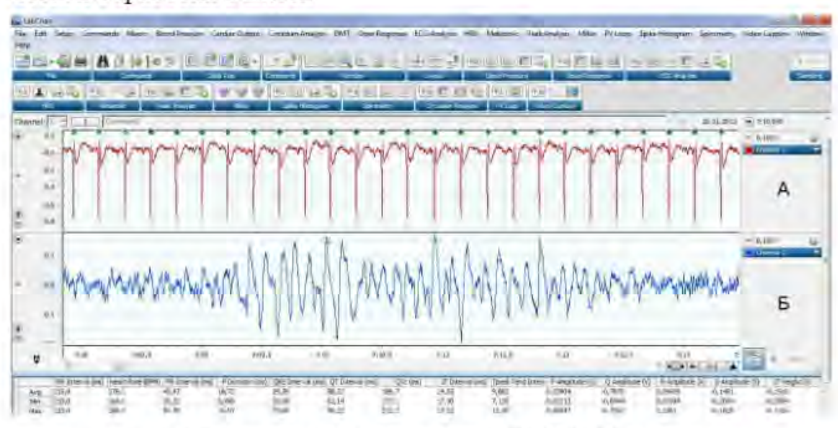


Рис. 2. Телеметрическая online регистрация ЭКГ (А) и ЭЭГ (Б) у крысы

Короткие эпизоды жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости выявляли как статистическим, так и графическими методами [118]. С помощью программы LabChart 7 проводили анализ ритмограммы путем построения тахограмм, скатерограмм, гистограмм (рис. 3). Изучали жизнеугрожающие изменения интервалов реполяризации (QT и QTc) в течение суток и их распределение в зависимости от ЧСС.

Телеметрическая система позволила изучить ВСР и оценить вегетативную регуляцию сердечного ритма. При этом пакет прикладных программ LabChart 7 позволил: 1) выполнить мониторный контроль в online-режиме; 2) провести временную и амплитудную растяжку ЭКГ; 3) анализировать неограниченное число кардиоциклов; 4) просматривать любой участок записи до и после проведения анализа; 5) редактировать вручную точку отсчета кардиоцикла; 6) проводить фильтрацию ЭКГ с удалением высокочастотных помех.

Для получения объективных результатов соблюдали ряд условий: 1) проводили анализ ритмограммы только при синусовом ритме и отсутствии аритмий; 2) выполняли фильтрацию ритмограммы с удалением артефактов; 3) использовали длительные записи, которые содержали 8 000 – 10 000 интервалов R-R; 4) сравнивали изменения ВСР при записях ЭКГ одинаковой продолжительности; 5) точность измерения интервалов R-R составляла 1 мс, частота дискретизации – 1 024 Гц.

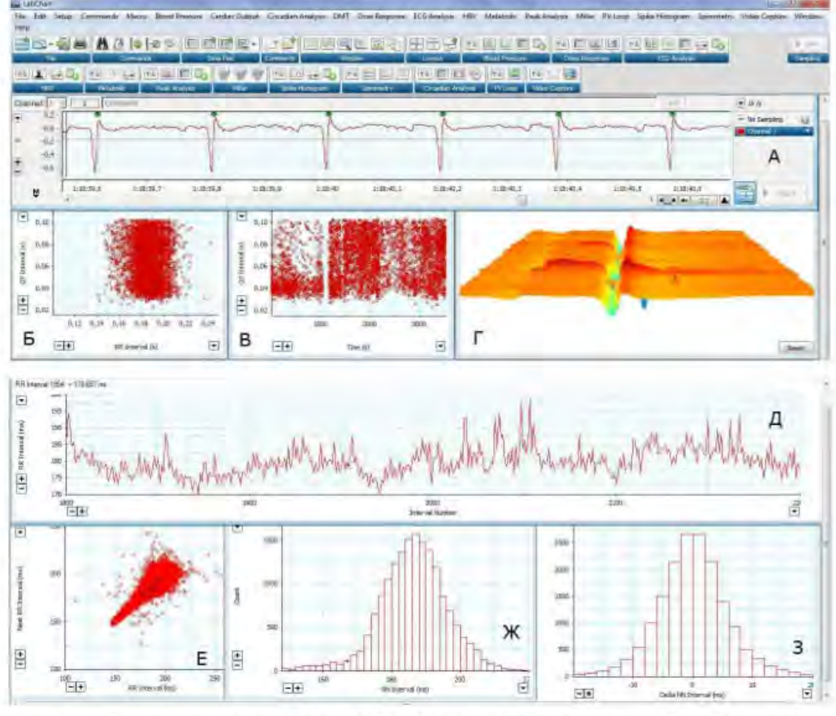


Рис. 3. Регистрация и анализ показателей ЭКГ (А). Б – график распределения QT в зависимости от RR; В – график распределения QT во времени; Г – изменения ЭКГ во времени; Д – тахограмма; Е – скаттерограмма; Ж, З – гистограммы

Изменение ВСР изучали с помощью разных математических подходов, используя временной и спектральный анализ ритмограммы.

Вариабельность сердечного ритма во временной области позволяет оценить статистические изменения длительности кардиоциклов. Для этого проводили расчет SDNN и RMSSD.

Метод спектрального анализа основан на изучении повторяющихся колебаний ЧСС различных периодов [118]. При этом ритмограмма рассматривается как единый процесс и в ней определяется мощность периодических колебаний. Программа LabChart 7 позволяет выявить периодические колебания ритма сердца и провести их количественную оценку. При спектральном анализе рассчитывали общую мощность спектра (TP), спектральную мощность высокочастотных (HF), низкочастотных (LF) и очень низкочастотных (VLF) компонентов с диапазоном частот 0,75–3 Hz, 0,02–0,75 Hz, < 0,02 Hz соответственно, мощность спектра в диапазоне высоких частот в нормализованных единицах (HFnu), мощность спектра в диапазоне низких частот в нормализованных единицах (LFnu), относительную мощность высокочастотных колебаний (HF%), относительную мощность низкочастотных колебаний (LF%), относительную мощность колебаний очень низкой частоты (VLF%), а также индекс централизации и симпато-вагальный индекс (LF/HF). По распределению мощности спектров можно судить о влиянии нейроэндокринной регуляции на работу сердца. Показатели LF, LFnorm, LF% характеризуют активность симпатической нервной системы. Показатели HF, HFnorm, HF% характеризуют активность парасимпатической нервной системы. По мощности спектров VLF, VLF% можно судить о гуморальном уровне регуляции.

Анализ ВСР является унифицированным методом, позволяющим не только оценить функциональное состояние сердца, выявить резервы систем регуляции, но и проследить динамику патогенеза при тех или иных состояниях организма [15]. Согласно общепринятому мнению [130], вегетативный статус регуляции сердца в значительной мере определяется вкладом каждого из трех функциональных показателей (HF, LF, VLF) в формирование общей вариабельности сердечного ритма с учетом абсолютной мощности спектров.

После введения субконвульсивной дозы ПТЗ в течение 7 и 27 суток на ЭЭГ появлялись нарастающие в процессе киндлинга разряды пик-волна, свидетельствующие о повышении СА. Согласно данным литературы, эпилептогенез в течение одного месяца достаточен, чтобы сделать животных хроническими эпилептиками [250, 371]. В отдельной серии исследований определяли индивидуальную судорож-

ную активность (СА) животных через сутки после 7- и 27-суточного киндлинга (табл. 1). С этой целью определяли пороговую дозу ПТЗ (мг/кг), вызывающую клонико-тонические судороги, как описано в разделе «Методика». После 27-дневного киндлинга пороговая доза ПТЗ снижалась по сравнению с контролем на 53%, что подтверждает увеличение СА, наблюдаемое при ЭЭГ-мониторинге. Пороговая доза ПТЗ на фоне 7-суточного киндлинга не изменялась, однако клоническая и тоническая фазы судорожного припадка были продолжительнее, чем у контрольных животных на 28% и 43% соответственно, а после 27-суточной раскачки – на 59% и 135%.

Таблица 1

Пороговые дозы пентилентетразола (мг/кг), вызывающие клонико-тонические судороги через сутки после 7- и 27-дневного киндлинга

Периоды ИИ	Доза ПТЗ	Продолжительность судорог (с)		
		общая	клоническая фаза	тоническая фаза
Контроль	29,7 ± 2,75	8,76 ± 0,88	4,73 ± 0,39	4,03 ± 0,33
7-дневный киндлинг	23,5 ± 2,29	11,91 ± 1,04 $P < 0,05$	6,05 ± 0,45 $P < 0,05$	5,76 ± 0,53 $P < 0,05$
27-дневный киндлинг	13,96 ± 1,21 $P < 0,001$	16,99 ± 1,08 $P < 0,001$	7,52 ± 0,65 $P < 0,01$	9,47 ± 1,06 $P < 0,001$

Анализ ВСР при постепенно нарастающей СА выявил статистически достоверные различия симпато-вагального индекса на начальном (7 суток) и конечном (27 суток) этапах ПТЗ-киндлинга. Это позволило предположить, что при разных уровнях СА преобладают те или иные варианты нейровегетативной регуляции сердечного ритма, причем «срыв» каждого из них, по-видимому, может провоцировать проявления разных патогенетических механизмов.

Результаты мониторинга ЭКГ показали, что уже на начальном этапе формирования СА мозга происходит повышение SI на 30% и снижение общей мощности спектра на 22% (табл. 2). Изучение спектрального анализа ВСР выявило разнонаправленные изменения HF- и LF-волн. Поскольку критерием оценки симпатических влияний на сердечный ритм считается активность LF-волн, то статистически достоверное снижение LFмс^2, LF% и LFnu на 37%, 28% и 34% соответственно свидетельствует о том, что уже начальные этапы повышения СА оказывают модулирующее влияние на регуляцию сердечной деятельности.

Одновременно обращает на себя внимание статистически достоверное увеличение HFмс^2, HF%, HFnu (на 118%, 149% и 119%), отражающее повышение парасимпатической активности. Кроме того, введение субконвульсивных доз ПТЗ в течение 7 дней, приводит к снижению индекса централизации управления ритмом сердца более чем в 2 раза, а симпато-вагального индекса (LF/HF) – более чем в 3 раза. Все это указывает на относительное усиление парасимпатического тонуса.

Таблица 2

Изменение вариабельности сердечного ритма при ПТЗ киндлинге

ВСР	**Контроль (n 14)**	**После 7-дневного киндлинга (n 12)**	**После 27-дневного киндлинга (n 12)**
SI	7,5 ± 0,62	9,75 ± 0,71 P < 0,05	12,95 ± 1,09 P < 0,01
HR	306 ± 22,54	326 ± 26,71 P > 0,05	292 ± 23,75 P > 0,05
RMSSD	4,06 ± 0,37	9,8 ± 0,9 P < 0,001	4,6 ± 0,38 P > 0,05
SDNN	13,01 ± 0,84	10,0 ± 0,72 P < 0,05	9,6 ± 0,77 P < 0,05
TP, мс^2	50,02 ± 3,7	39 ± 3,24 P < 0,05	38 ± 3,46 P < 0,05
HF, мс^2	6,68 ± 0,61	14,6 ± 1,39 P < 0,001	4,7 ± 0,4 P < 0,05
LF, мс^2	24,44 ± 2,54	15,5 ± 1,25 P < 0,01	23,9 ± 1,64 P > 0,05
VLF, мс^2	18,9 ± 1,69	9,8 ± 0,85 P < 0,001	9,45 ± 0,86 P < 0,001
HF,%	15,04 ± 1,15	36,9 ± 3,35 P < 0,001	11,7 ± 0,9 P < 0,05
LF,%	50,32 ± 3,26	36,84 ± 2,76 P < 0,01	64,7 ± 5,07 P < 0,05
VLF,%	34,61 ± 2,62	25,1 ± 2,13 P < 0,05	23,6 ± 2,1 P < 0,01
HF, nu	22,26 ± 1,22	48,7 ± 4,48 P < 0,001	15,8 ± 1,12 P < 0,01
LF, nu	77,69 ± 5,86	51,5 ± 4,63 P < 0,01	82,37 ± 7,38 P > 0,05
IC	22,56 ± 1,92	10,86 ± 0,92 P < 0,001	14,54 ± 1,32 P < 0,01
LF/HF	3,66 ± 0,39	1,06 ± 0,09 P < 0,001	5,09 ± 0,48 P < 0,05

Повышение СА после длительного киндлинга ведет к серьезной перестройке системы вегетативной регуляции функций сердца. Так, 27-дневный киндлинг значительно увеличивает индекс напряжения, который превышает этот показатель после 7-дневной раскачки на 33%, а контрольный уровень – на 73%. Общая мощность спектра и SDNN остаются сниженными, а симпато-вагальный индекс увеличился по

сравнению с начальным этапом киндлинга в 4,8 раза, а по сравнению с контролем – в 1,4 раза. Спектральный анализ вариабельности ритма свидетельствует о том, что нарастание СА сопровождается прогрессирующим повышением тонуса симпатических влияний на сердце и снижением парасимпатических. Несмотря на то, что по сравнению с контролем статистически достоверных изменений LFмс^2 и LFnu не выявлено, доля низкочастотного компонента в общей мощности спектра (LF%) увеличивалась на 28%, а по сравнению с начальным этапом киндлинга – на 76%. Диаметрально противоположными оказались изменения при исследовании показателей, отражающих активность парасимпатической системы. Так, по сравнению с 7-дневным киндлингом 27-дневная раскачка приводит к уменьшению HFмс^2, HF% и HFnu более чем в 3 раза, а по сравнению с контролем снижение составляет 30%, 22% и 29% соответственно.

Кроме того, после семи раскачек происходит статистически достоверное увеличение интервалов QTc и TpeakTend, которое сохраняется и после 27 дней киндлинга (табл. 3). Хорошо известно, что интервалы QTc и TpeakTend являются предикторами возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Эти изменения, по-видимому, связаны с дисбалансом вегетативной регуляции функционального состояния сердца. Анализ депрессии сегмента ST при ПТЗ-киндлинге позволил исключить преходящие ишемические повреждения. Не было выявлено нарушений деполяризации в предсердиях и желудочках, а также атриовентрикулярной проводимости, о чем свидетельствует нормальная длительность интервалов PR, QRS и зубца P.

Результаты исследований показали, что независимо от уровня СА ВСР остается одинаково сниженной после 7- и 27-дневного киндлинга. Однако 27-дневный киндлинг сопровождается более выраженным увеличением напряжения регуляторных систем. Об этом свидетельствует увеличение индекса напряжения по сравнению с 7-дневным киндлингом на 33%. Сопоставление полученных результатов с исследованиями других авторов, изучавших многократно повторяющиеся судороги, свидетельствует о том, что формирование СА у животных, никогда не испытывавших судорог, сопровождается изменениями ВСР, аналогичными после неоднократных судорог, возникающих в течение недели [437]. Это указывает на то, что уже на начальном этапе повышения СА происходит не только перенапряжение систем регуляции, но и снижение их функциональных возможностей.

Таблица 3

Показатели ЭКГ при пентилентетразоловом киндлинге

Показатели ЭКГ	Контроль	После 7-дневного киндлинга	После 27-дневного киндлинга
Интервал RR, мс	195 ± 15,9	168 ± 15,8 P > 0,05	148 ± 11,6 P < 0,05
Интервал PR, мс	47,50 ± 4,18	49,39 ± 4,7 P > 0,05	48,45 ± 3,07 P > 0,05
P, мс	21,51 ± 1,67	18,79 ± 1,54 P > 0,05	20,15 ± 1,32 P > 0,05
Интервал QRS, мс	20,37 ± 1,53	25,72 ± 1,65 P < 0,05	23,14 ± 1,99 P > 0,05
Интервал QT, мс	58,36 ± 3,26	63,34 ± 4,87 P > 0,05	71,8 ± 5,01 P < 0,05
Интервал QTc, мс	132 ± 10,59	166 ± 11,07 P < 0,05	171 ± 12,34 P < 0,05
Интервал TpeakTend, мс	18,9 ± 1,21	25,04 ± 1,8 P < 0,05	28 ± 2,24 P < 0,01
Амплитуда сегмента ST, мВ	–0,1 ± 0,009	–0,11 ± 0,01 P > 0,05	–0,10 ± 0,01 P > 0,05

Кроме того, при высокой и низкой СА выявлены особенности нейровегетативной регуляции сердечного ритма. Так, после 7-дневного киндлинга уменьшение симпато-вагального индекса происходит как за счет повышения вагусной, так и снижения симпатической активности. Увеличение RMSSD (на 141%) также отражает повышение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. Высокая СА, возникающая после 27-дневного киндлинга, сопровождается смещением вегетативного баланса в сторону увеличения симпатических влияний на сердце и снижения парасимпатических.

Таким образом, анализ многодневных записей ЭКГ показал, что независимо от уровня СА ВСР остается одинаково сниженной через 7 и 27 дней киндлинга. Снижение симпато-вагального индекса через 7 дней киндлинга отражает компенсаторный характер изменений. Однако компенсаторные механизмы не могут предотвратить высокий риск возникновения жизнеугрожающих аритмий. Высокая СА после 27-дневного киндлинга сопровождается смещением вегетативного баланса в сторону роста тонуса симпатической системы, что может привести к декомпенсации и донозологическому состоянию.

6.2. Влияние нарастающей судорожной активности на функциональные возможности сердца

Одна из важных проблем прикладной физиологии заключается в поиске адекватных предикторов кардиальных нарушений при прогрессирующей судорожной активности. Для решения этого вопроса проведено комплексное физиологическое исследование инотропных и люзитропных резервов миокарда в зависимости от судорожной активности мозга. С помощью ЭхоКГ и телеметрической системы регистрации ЭКГ в режиме online изучены объемные и скоростные показатели систолической и диастолической функции при стресс-тесте.

По уровню толерантности к нагрузке можно судить о функциональном статусе сердечно-сосудистой системы [12]. Это позволяет оценить возможность адаптивных механизмов ССС при явной патологии, а также выявить скрытые кардиальные нарушения при коморбидном состоянии. Согласно мнению Европейского общества кардиологов, методика стресс-ЭхоКГ с добутамином является наиболее чувствительной и специфичной для определения толерантности к нагрузке и порога ишемии миокарда [502]. Поскольку стресс-тест с добутамином сопровождается увеличением СВ, то изучение изменений его детерминант (УО и ЧСС) дает возможность определить компенсаторные механизмы ССС при увеличении нагрузки. Известно, что увеличение СВ при стресс-ЭхоКГ с добутамином приводит к прямо пропорциональному увеличению потребности миокарда в O_2 [25, 75, 191, 192]. При этом возможности увеличения СВ за счет УО ограничены, поскольку повышение УО отмечается только на начальном этапе стресс-теста и не превышает 30–40%. Субмаксимальные и максимальные нагрузки повышают сердечный выброс главным образом за счет ЧСС. Кроме того, увеличение ЧСС при стресс-тесте сопровождается укорочением времени диастолы, что приводит к уменьшению времени перфузии миокарда на фоне высокой потребности в кислороде. Поэтому увеличение ЧСС, которое зависит от уровня нагрузки, также прямо пропорционально связано с потребностью миокарда в O_2. По мнению Комитета экспертов ВОЗ, Европейского общества кардиологов, ЧСС является мерой нагрузки при проведении стресс-теста и характеризует как мощность работы ССС, так и потребность в O_2 [306, 502].

В клинической практике при повышении судорожной активности мозга сложно оценить функциональные возможности ССС с по-

мощью стресс-тестов, поскольку они могут спровоцировать эпилептический приступ. Экспериментальные исследования позволяют определить функциональные изменения показателей гемодинамики при поэтапном повышении нагрузки до максимально переносимой. Это дает возможность определить не только скрытые кардиальные нарушения на фоне повышенной судорожной активности, но и оценить резерв компенсаторно-приспособительных механизмов ССС. Известно, что максимальный уровень толерантности при стресс-тесте определяется состоянием коронарного и миокардиального резервов. При этом общепризнанным критерием достижения максимально переносимой нагрузки являются ишемические изменения сегмента ST на ЭКГ.

Для объективной оценки функциональных возможностей миокарда использовали общепринятый стресс-ЭхоКГ-тест с добутамином [502]. Его вводили в состоянии седации внутривенно капельно с помощью инфузомата (Braun Perfusor Compact, Германия) по протоколу введения 10→20→30→40→50→60→70→80 мкг/кг/мин. Продолжительность введения каждой дозы добутамина составляла 5 мин. В течение всего периода введения добутамина регистрировали online ЭКГ и оценивали ВСР. С помощью ЭхоКГ в В-, М- и PW-режимах рассчитывали сердечный выброс, фракцию выброса левого желудочка. Диагностическим критерием ишемии считали элевацию сегмента ST > 2 мм во II стандартном отведении (рис. 4).

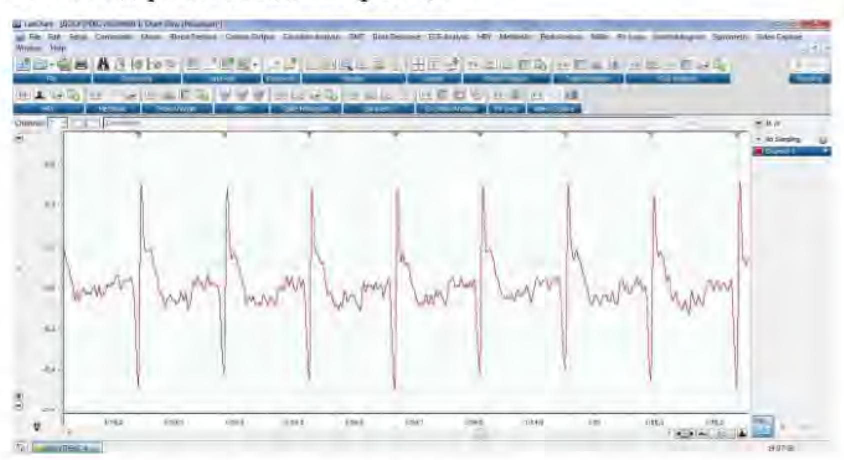


Рис. 4. Ишемия миокарда у крысы при функциональном стресс-тесте с добутамином

Исследование инотропной и люзитропной функции проводили с помощью ультразвукового исследования сердца аппаратом Mindray M5 линейным датчиком 10 МГц. Путем двухмерной ЭхоКГ по длинной оси в парастернальной позиции визуализировали структуры сердца. Затем с помощью М-режима оценивали параметры центральной гемодинамики путем измерения КДР, КСР, ЧСС и расчета КДО, КСО, ФВ, ФУ, УО, СВ (рис. 5).

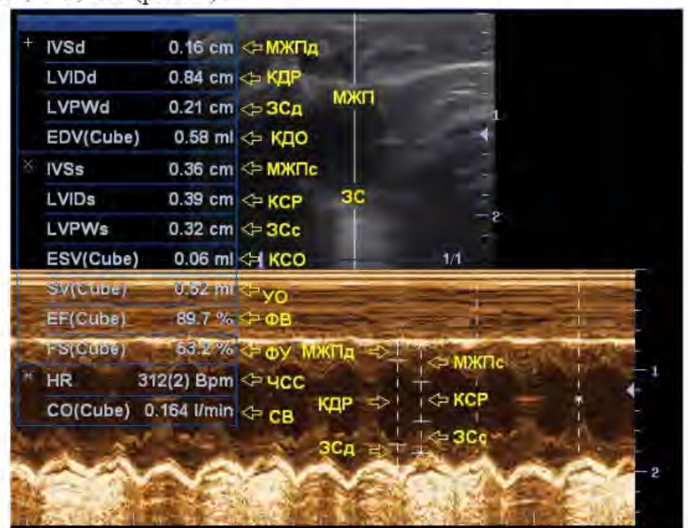


Рис. 5. Измерение конечно-диастолического, конечно-систолического размеров левого желудочка, ЧСС и расчет ФВ, ударного объема, сердечного выброса при стресс-ЭхоКГ у крысы

УО, СВ определяли по формулам [113]:

УО = КДО – КСО *СВ – ЧСС × УО*

Количественная оценка скорости движения задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу позволила определить динамику изменений сократимости и расслабления миокарда при прогрессировании ишемии. Для этого рассчитывали скоростные параметры систолического укорочения (ССЦУВ) и расслабления миокарда (ССРМ) задней стенки ЛЖ.

Среднюю скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (ССЦУВ) рассчитывали по формуле:

ССЦУВ = ФУ / время выброса, где время выброса определяли по допплерограмме.

Среднюю скорость расслабления миокарда (ССРМ) определяли с помощью пакета прикладных программ эхокардиографа.

Поскольку определение динамики объемных и скоростных показателей систолической и диастолической функции при стресс-тесте под контролем ЭхоКГ является самым чувствительным, специфичным методом оценки ишемии, то это позволяет выявить предиктор кардиальной дисфункции при коморбидной патологии.

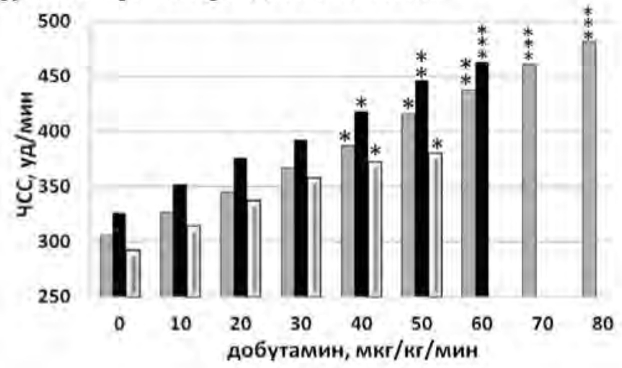


Рис. 6. Динамика изменения ЧСС при стресс-ЭхоКГ у животных с разной судорожной активностью. – контрольные животные; – 7-суточный киндлинг; – 27- суточный киндлинг.
* P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001

У животных контрольной и опытных групп статистически достоверное увеличение ЧСС, обусловленное нарастающей дозой добутамина, обнаружено при 40 мкг/кг/мин и выше (рис. 6). Вместе с тем у контрольных крыс ишемические изменения на ЭКГ возникали при инфузии добутамина 80 мкг/кг/мин, когда ЧСС превышала контрольный уровень на 57%. Повышение судорожной активности снижало порог ишемии. Так, после 7-суточной раскачки ишемия миокарда выявлена после инфузии добутамина 60 мкг/кг/мин, что свидетельствует о снижении толерантности к нагрузке. После 27-суточного киндлинга ишемически значимые изменения сегмента ST наблюдали при дозе добутамина 50 мкг/кг/мин и увеличении ЧСС на 30%. Согласно литературным данным, снижение толерантности к нагрузке при фармакологическом стресс-тесте обусловлено уменьшением миокардиального и коронарного резервов [119].

С этой целью в клинической практике оценивают систолический и диастолический функциональные резервы, что позволяет выявить жизнеугрожающие нарушения, определить прогноз и тактику лечения. Поэтому для определения резервных инотропных и люзитропных возможностей миокарда при нарастающей судорожной активности мозга выполняли стресс-ЭхоКГ с добутамином.

С помощью ЭхоКГ определяли ЧСС, КДР, КСР, ССРМ, период изгнания и рассчитывали КДО, КСО, ФВ, УО, СВ, ССЦУВ [113, 117, 508]. Динамика изменений этих показателей при нарастающих дозах добутамина позволяет оценить резервные возможности систолической (ФВ, УО, СВ, ССЦУВ) и диастолической (ССРМ) функций миокарда, а также определить уровень нагрузки, при котором возникают критические изменения каждого показателя [445].

Важным критерием систолической дисфункции является снижение ФВ. Кроме того, при стресс-тесте она дает представление об интегративном функциональном состоянии миокарда на каждом этапе нагрузки.

Исследования показали, что у контрольных животных ФВ повышалась при инфузии добутамина 40 мкг/кг/мин, тогда как после 7- и 27-суточной раскачки ее увеличение происходило при дозе 20 и 30 мкг/кг/мин соответственно (рис. 7). Возникающие ишемические изменения в миокарде, индуцированные функциональной нагрузкой после 27-суточного киндлинга, приводили к снижению ФВ на 26%, тогда как после 7-суточного киндлинга и у контрольных животных изменений не выявлено. Более того, высокая СА (27-дневный киндлинг) сопровождается снижением ФВ при дозе добутамина 50 мкг/кг/мин, вызывающей ишемию миокарда, тогда как у контрольных животных в этот период происходит максимальное увеличение ФВ. Это свидетельствует о более раннем истощении систолического резерва при высокой СА.

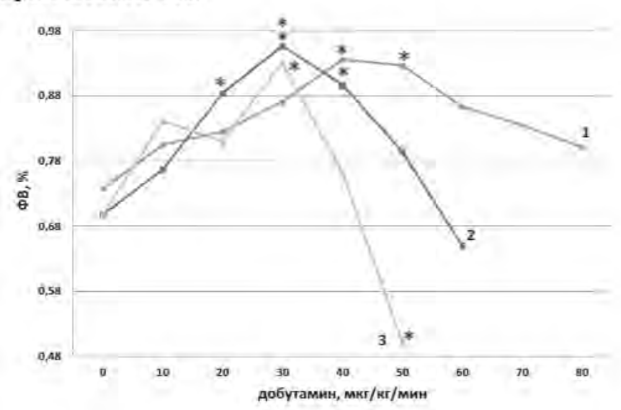


Рис. 7. Динамика изменения ФВ при стресс-ЭхоКГ у животных с разной судорожной активностью. 1 – контрольные животные; 2 – 7-суточный киндлинг; 3 – 27-суточный киндлинг.
* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$

Проведение функциональной нагрузки позволило изучить динамику СВ при повышении судорожной активности мозга. Известно, что СВ отражает интегративный кровоток, прямо пропорциональный доставке кислорода. Анализ полученных результатов показал, что повышение судорожной активности у животных экспериментальных групп приводит к увеличению СВ при меньших дозах добутамина. У контрольных животных стресс-индуцированная ишемия не вызывает снижения СВ, тогда как после 7- и 27-суточной раскачки СВ уменьшается на 28% и 45% соответственно (рис. 8). Судорожная активность (7- и 27-дневный киндлинг) при максимальной нагрузке (ишемии миокарда) сопровождается снижением СВ, тогда как у контрольных животных в этот период изменений не обнаружено. Таким образом, СА при функциональной нагрузке является одним из факторов снижения интегративной тканевой перфузии.

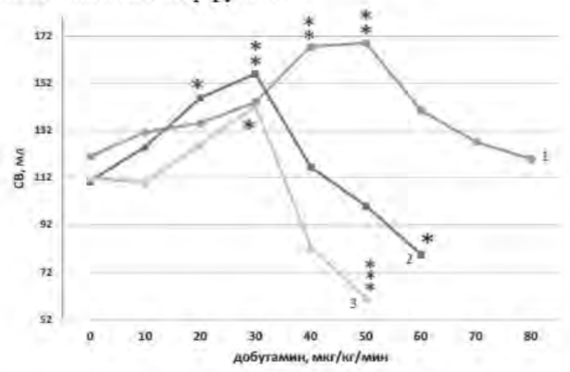


Рис. 8. Динамика изменения СВ при стресс-ЭхоКГ у животных с разной судорожной активностью. Обозначения те же, что на рис. 7

В клинической практике сопоставление пульсовых показателей гемодинамики (УО) с показателями минутной работы левого желудочка (СВ) позволяет раньше выявить и прогнозировать систолическую дисфункцию. Обусловлено это тем, что снижение УО сопровождается хронотропной компенсацией и сохранением адекватного СВ на ранних этапах функциональной нагрузки. Поэтому степень изменения величины УО является одним из ранних и достоверных показателей систолической дисфункции. Исследования показали, что развитие ишемии у контрольных животных сопровождается снижением УО на 36%, тогда как у экспериментальных – УО уменьшался более чем в 2 раза (рис. 9). Более того, высокая СА (27-дневный киндлинг) сопровождается снижением УО при дозе добутамина 50 мкг/кг/мин, вызывающей ишемию

миокарда, тогда как у контрольных животных в этот период УО не изменяется. Полученные результаты свидетельствуют о более раннем истощении систолических возможностей при высокой СА.

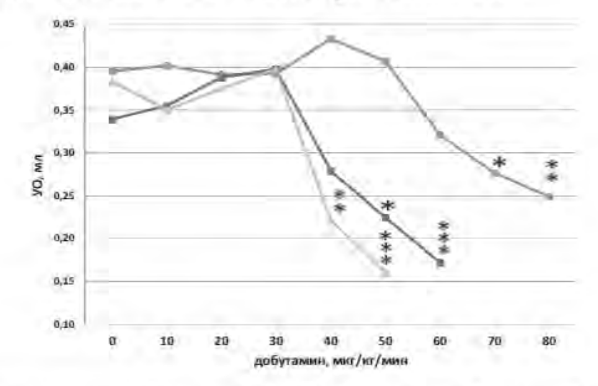


Рис. 9. Динамика изменения УО при стресс-ЭхоКГ у животных с разной судорожной активностью. Обозначения те же, что на рис. 7.

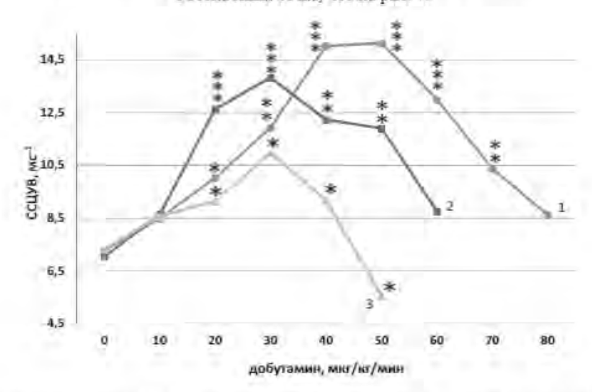


Рис. 10. Динамика изменения ССЦУВ при стресс-ЭхоКГ у животных с разной судорожной активностью. Обозначения те же, что на рис. 7.

Установлено, что у животных контрольной и экспериментальных групп повышение ССЦУВ (рис. 10) начинается при инфузии добутамина 20 мкг/кг/мин. При дальнейшем нарастании дозы максимальное увеличение (более чем в 2 раза) ССЦУВ у контрольных животных происходит при 50 мкг/кг/мин добутамина, тогда как у экспериментальных – при 30 мкг/кг/мин. Кроме того, высокая СА (27-дневный киндлинг) сопровождается снижением ССЦУВ при дозе добутамина 50 мкг/кг/мин, вызывающей ишемию миокарда, тогда как у контроль-

ных животных в этот период происходит максимальное увеличение ССЦУВ. Это также свидетельствует о более раннем истощении систолического резерва при высокой СА.

Таким образом, анализ полученных результатов (ЧСС, ФВ, УО, СВ, ССЦУВ) свидетельствует о том, что повышение судорожной активности сопровождается снижением толерантности к нагрузке и систолических возможностей ЛЖ.

Известно, что нарушение расслабления миокарда может приводить к развитию диастолической сердечной недостаточности. Поэтому для объективной оценки функциональных возможностей ССС при разной судорожной активности необходимо оценить не только систолический, но и диастолический резерв. По мере нарастания нагрузки происходит увеличение скорости расслабления миокарда (ССРМ). Проведенные исследования выявили, что у контрольных животных ССРМ максимально увеличивалась (на 68%) при дозе добутамина 40 мкг/кг/мин и сохранялась на этом уровне при нарастании дозы добутамина до 60 мкг/кг/мин (рис. 11). В отличие от контроля у животных с судорожной активностью (7-суточный киндлинг) максимальное значение ССРМ сохранялось при меньшей функциональной нагрузке (добутамин 20–40 мкг/кг/мин). Это свидетельствует о более раннем снижении диастолического резерва компенсации после 7-суточного киндлинга [445]. Функциональная нагрузка на фоне высокой СА (27-суточный киндлинг) не увеличивала ССРМ. Возникающая при этом ишемия миокарда сопровождалась снижением ССРМ, что свидетельствует о нарушении диастолической функции.

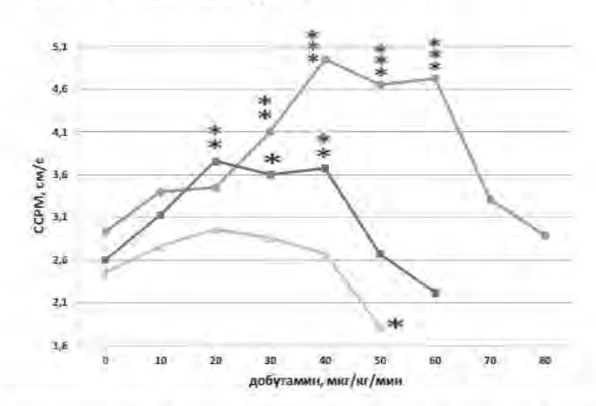


Рис. 11. Динамика ССРМ при стресс-ЭхоКГ у животных с разной судорожной активностью. Обозначения те же, что на рис. 7

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у животных с СА снижение диастолического резерва происходит раньше систолической дисфункции и прогрессированно ухудшается при увеличении судорожной активности. Так, при стресс-тесте с добутамином у животных контрольной группы и у животных после 7-суточного киндлинга происходит снижение резервных возможностей диастолической функции сердца (ССРМ) еще на фоне высокой систолической функции (ФВ, УО, СВ, ССЦУВ). Высокая СА (27-суточный киндлинг) сопровождается снижением ССРМ при систолической дисфункции, чего не наблюдается у животных других групп. Нарушение диастолической функции при повышении судорожной активности может быть вызвано не только нарушением расслабления ЛЖ в диастолу, но и повышением симпатической активности [427].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение судорожной активности сопровождается снижением функционального резерва ССС. При этом снижение диастолического резерва, которое предшествует систолической дисфункции при стресс-тесте, может служить предиктором возникновения кардиальной патологии, обусловленной повышенной судорожной активностью.

6.3. Постиктальная гемодинамика при судорожных синдромах разной этиологии

Судорожный синдром имеет полиэтиологичную природу [288] с преимущественным постиктальным проявлением фатальных сердечно-сосудистых осложнений: аритмий, коронарной недостаточности, отека легких, острой сосудистой недостаточности и др. [219, 290, 490, 521]. При этом для разных типов судорог характерны структурно-функциональные и дегенеративные повреждения в разных селективно чувствительных отделах мозга [124, 281, 300], что может неодинаково сказываться на центральных механизмах вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Поэтому важно выяснить, существуют ли особенности постиктальных физиологических механизмов гемодинамических изменений в зависимости от этиологии провоцирующего судорожного фактора.

Для его изучения провели комплексную оценку сердечно-сосудистой системы, которая включала исследование параметров гемодинамики венозной системы, правого желудочка, легочной артерии, левого желудочка, артериальной системы. Последовательная оценка компо-

нентов гемодинамики позволила определить не только степень напряжения всей системы в постиктальный период, но и функциональное состояние отдельных ее элементов. Это дает возможность выявить «критические» звенья в системе кровообращения после судорог и прогнозировать характер дальнейших физиологических изменений.

Гемодинамический статус оценивали с позиции четырехрезервуарной модели кровообращения. Такой подход предусматривает понимание функционального состояния каждого составляющего элемента гемодинамики:

1) Правое предсердие и венозное звено (центральное венозное давление).
2) Правый желудочек (индекс работы правого желудочка, индекс ударной работы правого желудочка).
3) Легочное сосудистое звено (среднее давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, индекс легочного сосудистого сопротивления).
4) Левый желудочек (систолическое и диастолическое давление в ЛЖ, ЧСС, ударный объем, минутный объем кровообращения, сердечный индекс, индекс работы левого желудочка, индекс ударной работы левого желудочка).
5) Артериальное звено (систолическое, диастолическое, среднее и пульсовое давления; индекс эластичности артериального резервуара).
6) Микроциркуляторное русло (общее периферическое сосудистое сопротивление, индекс периферического сосудистого сопротивления, пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления).

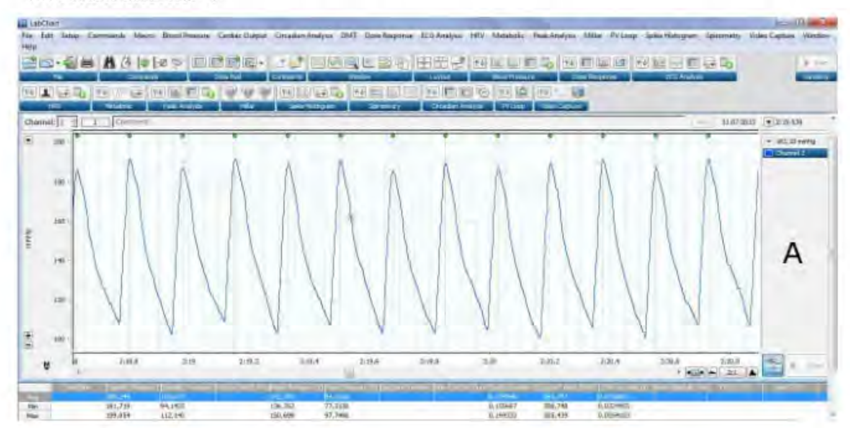
Для стандартизации показателей рассчитывали их индексированные значения, которые позволяют сравнивать показатели разных животных. Для исключения влияния веса животного на гемодинамические показатели, рассчитывали отношение показателя к площади поверхности тела животного. Площадь поверхности тела (ППТ) определяли по таблице перевода веса тела животного в ППТ.

Для комплексной оценки гемодинамического статуса использовали систему инвазивного мониторинга артериального давления “ADinstruments” и ультразвуковую систему Mindray M5 с линейным датчиком 10 МГц.

Телеметрический мониторинг артериального давления в аорте проводили у свободно перемещающихся животных в режиме online с помощью телеметрической системы фирмы “ADinstruments” (Австралия). Сигнал передавал трансмиттер (TR46SP), который регистрировал

кривую артериального давления в аорте (рис. 12). Компьютерную обработку информации осуществляли в программе LabChart 7.

Операцию по имплантации трансмиттера выполняли под общей анестезией смесью золетил, рометар (20 и 10 мг/кг соответственно), соблюдая правила асептики и антисептики. Для проведения операции использовали набор инструментов, рекомендованный фирмой "ADInstruments".



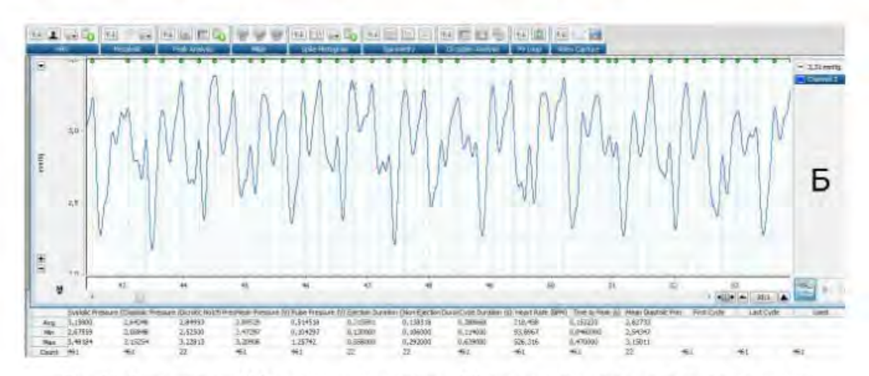


Рис. 12. Артериальное (А) и центральное венозное (Б) давление у крыс сразу после судорожного припадка индуцированного ПТЗ. Телеметрическая регистрация

Разрез выполняли по средней линии живота и препарировали нисходящую часть аорты на протяжении 1,5–2 см. Аорту катетеризировали по методу Сельдингера. Кубитальным катетером с мандреном пунктировали аорту, затем вынимали мандрен и проводили катетер трансмиттера через просвет кубитального катетера. Далее

подшивали катетер и фиксировали к аорте хирургической сеткой. Трансмиттер TR46SP имплантировали в брюшную полость и послойно ее зашивали. Для проведения гемостаза использовали гемостатическую губку. Катетер трансмиттера покрыт антитромбоцитарным веществом, поэтому методика не требует применения антикоагулянтов. В течение 7 послеоперационных дней животным вводили кетонал и гентамицин.

Сигнал от трансмиттера телеметрически передается на приемник, далее в блок обработки и анализа информации программой LabChart. С помощью этой программы по графику кривой АД определяли: систолическое, диастолическое и среднее давление, время систолы, время диастолы, продолжительность цикла, ЧСС, dP/dt.

Измерение ЦВД проводили путем катетеризации и регистрации давления в нижней полой вене (рис. 12).

Далее в постконвульсивном периоде проводили ультразвуковое исследование сердца и сосудов под поверхностной седацией изофлюраном. В ряде статей отмечается наименьшее влияние на гемодинамики при проведение ингаляционной анестезии изофлюраном.

Эхокардиографическое исследование проводили с помощью УЗ-аппарата Mindray M5, используя линейный датчик 10 МГц (фирма "Mindray", Китай). УЗ-исследование сердца осуществляли трансторакальным доступом в парастернальной позиции по длинной и короткой оси с использованием B-, M-, Color-, PW-, Power-режимов [555].

Исследование структур сердца начинали в В-режиме из парастернальной позиции по длинной оси. Это позволяло визуализировать правый (ПЖ) и левый (ЛЖ) желудочки, межжелудочковую перегородку, восходящую часть аорты, митральный клапан, левое предсердие. Далее в М-режиме определяли КДР, КСР, толщину передне-перегородочной, задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (рис. 13). Все это позволяет изучить изменения объемных (КДО, КСО) и скоростных показателей (скорость выброса сердца, ССЦУВ, ССДЗС) систолической (ФВ, ФУ) и диастолической (ССРМ) функций ЛЖ (рис. 13, 14).

КДО и КСО рассчитывали по методу Тейхольца, используя следующие формулы [117]:

$$КДО = \frac{7 \times КДР^3}{2,4 + КДР} \qquad КСО = \frac{7 \times КСР^3}{2,4 + КСР}$$

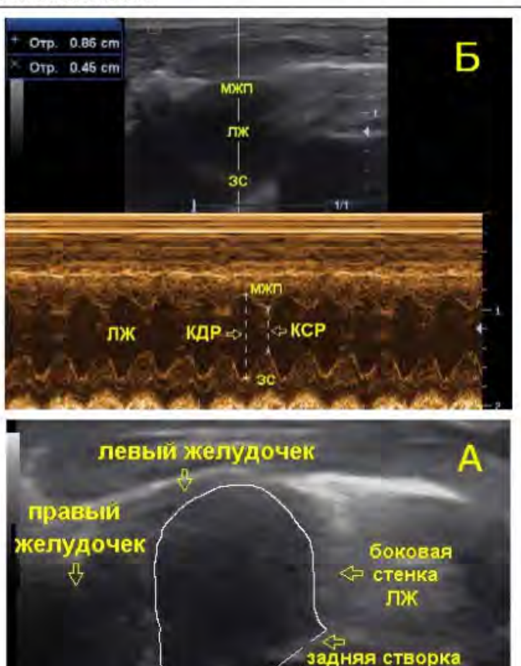


Рис. 13. Визуализация левого желудочка крысы в В-режиме (А) и измерение КДР, КСР левого желудочка в М-режиме (Б) с помощью ЭхоКГ

ФУ, ФВ определяли по формулам:

$$ФУ = \frac{КДР - КСР}{КДР} \qquad ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО}$$

Определяли следующие скоростные показатели систолической функции ЛЖ [117]:

1. Средняя скорость циркулярного укорочения волокон миокарда
ССЦУВ = ФУ / время выброса
2. Скорость выброса сердца (СВС)
СВС =УО / время выброса

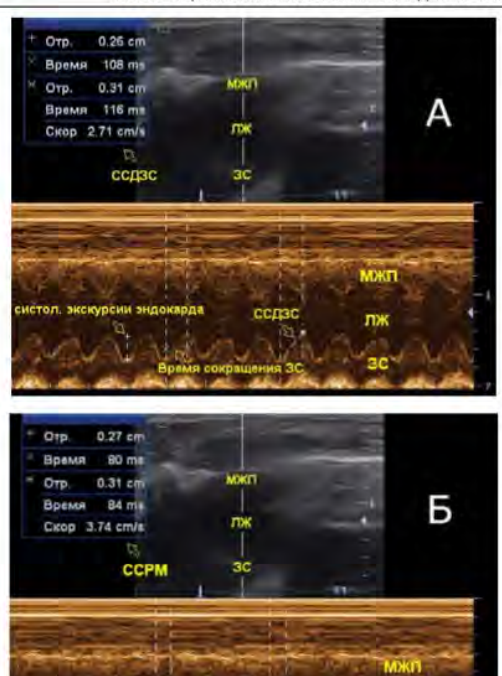


Рис. 14. Определение средней систолической скорости движения задней стенки левого желудочка (А) и средней скорости расслабления миокарда сердца (Б) крысы с помощью ЭхоКГ в М-режиме

Кроме показателей общей сократимости изучали локальную сократимость задней стенки левого желудочка (систолическое укорочение ЗС, напряжение стенки ЛЖ, СНСДЗС, ССДЗС, ССРМ).

ССДЗС и ССРМ определяли планиметрически по кривой движения ЗС левого желудочка в М-режиме либо рассчитывали по формулам [76]:

$$\text{ССДЗ} = \frac{\text{амплитуды систолической экскурсии эндокарда}}{\text{время сокращения ЗС}};$$

$$\text{ССРМ} = \frac{\text{диастолическая экскурсия эндокарда}}{\text{время диастолического расслабления}}.$$

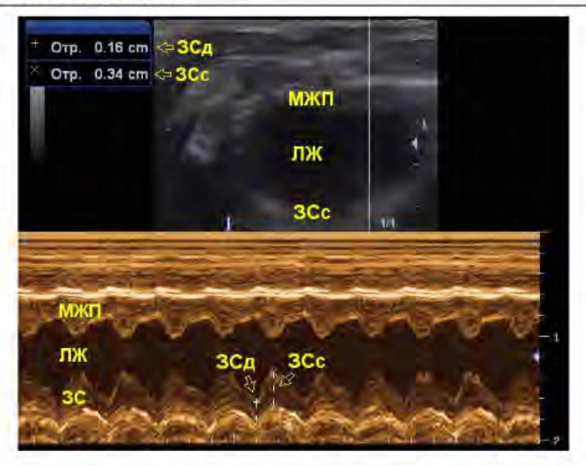


Рис. 15. Определение толщины задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу сердца крысы с помощью ЭхоКГ в М-режиме

Систолическое укорочение ЗС, среднюю нормализованную скорость движения ЗС (СНСДЗС), напряжение ЗС рассчитывали по формулам [76, 117]:

1. $\textit{Систолическое укорочение ЗС} = \dfrac{\textit{ЗСс} - \textit{ЗСд}}{\textit{ЗСд}}$ (рис. 15)

2. $\textit{СНСДЗС} = \dfrac{\textit{Амплитуда движения ЗС}}{\textit{КДР} \times \textit{время выброса}}$

3. $\textit{Напряжение стенки ЛЖ} = \textit{АДС} \times \dfrac{\textit{КДР} + \textit{КСР}}{2 \times (\textit{ЗСс} + \textit{ЗСд})}$

Скоростные показатели кровотока определяли по уравнению непрерывности потока, используя допплерограмму кровотока в легочной артерии [508]: $\textit{УО} = \textit{ППС}_{\textit{легочной артерии}} \times \textit{иЛСП}$,

где $\textit{ППС}_{\textit{легочной артерии}} = \pi \times \dfrac{(\textit{диаметр легочной артерии})^2}{4}$

иЛСП определяют по кривой допплерограммы (рис. 16).

$\textit{СВ} = \textit{ППС}_{\textit{легочной артерии}} \times \textit{иЛСП} \times \textit{ЧСС}$

$\textit{УИ} = \textit{УО} \div \textit{ППТ}$ $\qquad$ $\textit{СИ} = \textit{СВ} \div \textit{ППТ}$



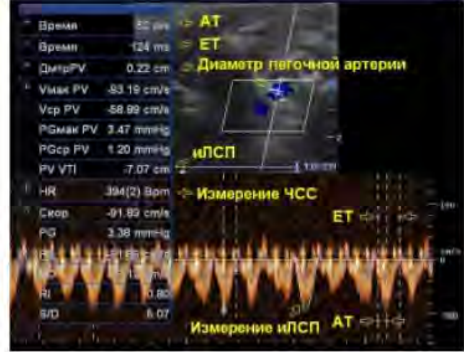


Рис. 16. УЗИ изображение легочной артерии в В-режиме (слева), импульсно-волновая допплерография легочной артерии крысы (справа)

Среднее давление в легочной артерии (ДЛАср) рассчитывали по отношению времени ускорения потока (AT) в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса (ET) (рис. 16). В норме отношение колеблется в пределах 0,4–0,45. Уменьшение этого показателя свидетельствует о повышении давления в легочной артерии. С помощью специальных таблиц проводили расчет ДЛАср по отношению AT/ET.

ЭхоКГ и мониторинг артериального давления позволили оценить функциональный статус левого желудочка и рассчитать следующие показатели:

1) Сердечный индекс *СИ = СВ / ППТ*
2) Индекс работы левого желудочка (ИРЛЖ) *ИРЛЖ = 0,0136 × × АДср × СИ*

ИРЛЖ показывает количество выполняемой физической работы левым желудочком за одну минуту для повышения давления от уровня давления в левом предсердии до АДср из расчета на единицу площади тела.

3) Индекс ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ)

ИУРЛЖ = 0,0136 × АДср × УИ

ИУРЛЖ показывает количество выполняемой физической работы левым желудочком за один сердечный цикл по поднятию давления от уровня давления в левом предсердии до АДср на единицу площади тела.

Показатели работы ЛЖ (ИРЛЖ, ИУРЛЖ) прямо пропорциональны потребности миокарда в кислороде. Это позволяет оценить не только динамику потребности миокарда в кислороде за одну минуту (ИРЛЖ), но и за один сердечный цикл (ИУРЛЖ). Снижение ИУРЛЖ дает возможность выявить компенсаторную стадию патологического процесса, когда показатели «минутной работы» еще не снижены.

Одновременно оценивали функциональное состояние правого желудочка и рассчитывали следующие показатели:

1) Индекс работы правого желудочка (ИРПЖ)

ИРПЖ = 0,0136 × АДср × СИ

ИРПЖ показывает количество выполняемой физической работы левым желудочком за одну минуту для повышения давления от уровня давления в левом предсердии до АДср из расчета на единицу площади тела.

2) Индекс ударной работы правого желудочка (ИУРПЖ)

ИУРПЖ = 0,0136 × АДср × УИ

ИУРПЖ показывает количество выполняемой физической работы правым желудочком за один сердечный цикл по поднятию давления от уровня давления в левом предсердии до АДср на единицу площади тела.

Оценка периферического сосудистого сопротивления:

1) Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС)

ОПСС = 80 × (Адср – ЦВД)/МОК

ОПСС характеризует сопротивление периферических сосудов минутному потоку крови.

2) Индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИПСС)

ИПСС = 80 × (Адср – ЦВД)/СИ

ИПСС характеризует сопротивление периферических сосудов минутному потоку крови из расчета на 1 м^2 ППТ.

3) Пульсовой индекс общего периферического сосудистого сопротивления *(ПИПСС)*

ПИПСС = 80 × (Адср – ЦВД)/УИ

ПИПСС характеризует сопротивление периферических сосудов потоку крови за один сердечный цикл из расчета на 1 м^2 ППТ.

В настоящее время в арсенале экспериментальной эпилептологии имеется много адекватных моделей, применяемых для изучения механизмов судорожного синдрома. Одними из наиболее часто используемых моделей являются генерализованные судорожные припадки, индуцированные фармакологическими препаратами и аудиогенными воздействиями. Вместе с тем хорошо известно, что механизмы запуска и реализации судорожных припадков в этих моделях связаны с разными отделами мозга [64, 124, 300]. В связи с этим изучены физиологические механизмы постиктальных гемодинамических изменений в зависимости от этиологии фактора, индуцирующего судорожную активность мозга.

Результаты исследования состояния венозного русла не выявили изменений ЦВД у животных после ПТЗ-индуцировнных и аудиогенных судорог (табл. 4, 5). При этом в обоих случаях на фоне нормальной преднагрузки (ЦВД) возрастала инотропная функция ПЖ, что приводило к повышению индекса ударной работы ПЖ. Это сопровождалось выраженными изменениями легочной гемодинамики. Так, давление в легочной артерии после ПТЗ-индуцированных и аудиогенных судорог возрастало на 63,6%, 41,6%, а ЛСС и ИЛСС увеличивались в обоих вариантах исследований более чем в 1,5 раза.

Анализ объемных (КДО, КСО, УО, УИ) и скоростных параметров гемодинамики (линейная скорость кровотока в легочной артерии, СВ, СИ, скорость выброса сердца, ССЦУВ) левого желудочка не выявил статистически достоверных различий не только между группами животных, но и по сравнению с контролем. Однако кинетическая энергия СВ у животных обеих групп снижалась ($P < 0,01$), что свидетельствует о напряжении систолической функции для поддержания параметров циркуляции в постсудорожном периоде.

Таблица 4

Показатели гемодинамики после ПТЗ-индуцированных судорог

Показатели гемодинамики	**Контроль**	**ПТЗ-индуцированные судороги**
ППТ, $м^2$	0,05 ± 0,004	0,04 ± 0,003 $P > 0,05$
ЧСС, уд./мин	243 ± 18,2	271 ± 21,9 $P > 0,05$
Венозное русло		
ЦВД, мм рт. ст.	2,0 ± 0,16	2,3 ± 0,17 $P > 0,05$
Правый желудочек		
Индекс работы ПЖ, кг/м	0,38 ± 0,04	0,65 ± 0,05 $P < 0,01$
Индекс ударной работы ПЖ, г/м	1,55 ± 0,11	2,39 ± 0,19 $P < 0,01$

Показатели гемодинамики	**Контроль**	**ПТЗ-индуцированные судороги**
Легочная артерия		
ЛСК, см/с	6,50 ± 0,74	5,80 ± 0,55 $P > 0,05$
УО, мл	0,49 ± 0,05	0,44 ± 0,05 $P > 0,05$
УИ, мл/м^2	10,4 ± 0,88	9,8 ± 0,78 $P > 0,05$
СВ, мл/мин	119 ± 1,29	118 ± 10,1 $P > 0,05$
СИ, л/мин/м^2	2,52 ± 0,19	2,64 ± 0,22 $P > 0,05$
AT/ET	0,48 ± 0,04	0,41 ± 0,03 $P > 0,05$
ДЛАср, мм рт. ст	11,0 ± 0,94	18,0 ± 1,64 $P < 0,01$
Легочное сосудистое сопротивление		
ЛСС, 10^3 дин·сек/см^5	7,39 ± 0,67	12,14 ± 1,02 $P < 0,01$
ИЛСС, дин·сек/см^5/м^2	348 ± 26,1	544 ± 40,8 $P < 0,01$
Левый желудочек		
КДР, мм	6,8 ± 0,66	7,5 ± 0,76 $P > 0,05$
КСР, мм	3,8 ± 0,28	4,5 ± 0,36 $P > 0,05$
ФУ,%	44,1 ± 4,93	40,0 ± 3,15 $P > 0,05$
ФВ,%	74,1 ± 7,34	69,0 ± 6,35 $P > 0,05$
Индекс работы ЛЖ, кг/м	3,20 ± 0,26	5,0 ± 0,39 $P < 0,01$
Индекс ударной работы ЛЖ, г/м	13,2 ± 1,11	18,4 ± 1,60 $P < 0,05$
Кинетическая энергия СВ, Дж	23,7 ± 1,78	15,0 ± 1,22 $P < 0,01$
Период изгнания, мс	68,0 ± 6,46	72 ± 6,16 $P > 0,05$
ССЦУВ, мс$^{-1}$	6,49 ± 0,59	5,56 ± 0,49 $P > 0,05$
СВС, мл/с	7,21 ± 0,83	6,08 ± 0,52 $P > 0,05$
Напряжение стенки ЛЖ, 10^3 дин·см$^{-2}$	343 ± 31,2	529 ± 39,6 $P < 0,01$
СНСДЗС, см/с	5,62 ± 0,48	2,96 ± 0,24 $P < 0,001$
ССДЗС, см/с	2,65 ± 0,20	1,90 ± 0,16 $P < 0,05$
ССРМ, см/с	3,35 ± 0,25	2,46 ± 0,24 $P < 0,05$
Артериальное русло		
АДс, мм рт. ст	120 ± 11,7	192 ± 17,4 $P < 0,01$
АДд, мм рт. ст	80 ± 6,7	112 ± 8,3 $P < 0,05$
АДср, мм рт. ст	93 ± 7,53	138 ± 9,2 $P < 0,01$
АДпульс, мм рт. ст	40 ± 2,96	80 ± 6,16 $P < 0,001$
ИЭАР	0,26 ± 0,02	0,12 ± 0,01 $P < 0,001$

Показатели гемодинамики	**Контроль**	**ПТЗ-индуцированные судороги**
Периферическое сосудистое сопротивление		
ОПСС, 10^3 дин·сек/см^5	61,3 ± 4,96	92,0 ± 6,53 Р < 0,01
ИПСС, дин·сек/см^5/м^2	2897 ± 223	4127 ± 293 Р < 0,01
ПИПСС, дин·сек/см^5	704 ± 56,9	1118 ± 63,7 Р < 0,001

Таблица 5

Показатели гемодинамики после аудиогенных судорог

Показатели гемодинамики	**Контроль**	**Аудиогенные судороги**
ППТ, м^2	0,05 ± 0,003	0,04 ± 0,002 Р > 0,05
ЧСС, уд./мин	271 ± 23,8	258 ± 20,1 Р > 0,05
Венозное русло		
ЦВД, мм рт. ст.	2,0 ± 0,11	2,30 ± 0,12 Р > 0,05
Правый желудочек		
Индекс работы ПЖ, кг/м	0,44 ± 0,03	0,56 ± 0,04 Р < 0,05
Индекс ударной работы ПЖ, г/м	1,62 ± 0,12	2,16 ± 0,16 Р < 0,05
Легочная артерия		
ЛСК, см/с	7,10 ± 0,48	6,80 ± 0,55 Р > 0,05
УО, мл	0,47 ± 0,04	0,42 ± 0,03 Р > 0,05
УИ, мл/м^2	9,92 ± 0,66	9,33 ± 0,61 Р > 0,05
СВ, мл/мин	127 ± 9,72	107 ± 9,68 Р > 0,05
СИ, л/мин/м^2	2,69 ± 0,21	2,41 ± 0,16 Р > 0,05
АТ/ЕТ	0,48 ± 0,04	0,41 ± 0,03 Р > 0,05
ДЛАср, мм рт. ст	12,0 ± 0,92	17,0 ± 1,09 Р < 0,01
Легочное сосудистое сопротивление		
ЛСС, 10^3 дин·сек/см^5	7,56 ± 0,61	12,6 ± 0,81 Р < 0,001
ИЛСС, дин·сек/см^5/м^2	357 ± 26,4	565 ± 35,1 Р < 0,01
Левый желудочек		
КДР, мм	6,2 ± 0,50	6,9 ± 0,54 Р > 0,05
КСР, мм	3,5 ± 0,27	4,3 ± 0,30 Р > 0,05
ФУ,%	43,5 ± 2,87	37,6 ± 3,05 Р > 0,05
ФВ,%	73,8 ± 5,55	66,4 ± 6,04 Р > 0,05
Индекс работы ЛЖ, кг/м	3,64 ± 0,25	4,63 ± 0,26 Р < 0,05
Индекс ударной работы ЛЖ, г/м	13,5 ± 1,09	17,5 ± 1,18 Р < 0,05

Показатели гемодинамики	**Контроль**	**Аудиогенные судороги**
Кинетическая энергия СВ, Дж	29,6 ± 2,18	18,2 ± 1,21 $P < 0{,}01$
Период изгнания, мс	65 ± 5,05	75 ± 6,15 $P > 0{,}05$
ССЦУВ, $мс^{-1}$	6,7 ± 0,47	5,02 ± 0,33 $P < 0{,}05$
СВС, мл/с	7,21 ± 0,62	5,58 ± 0,37 $P > 0{,}05$
Напряжение стенки ЛЖ, 10^3 дин·$см^{-2}$	362 ± 26,8	518 ± 39,2 $P < 0{,}01$
СНСДЗС, см/с	6,95 ± 0,45	4,06 ± 0,32 $P < 0{,}001$
ССДЗС, см/с	2,94 ± 0,21	2,20 ± 0,15 $P < 0{,}05$
ССРМ, см/с	3,40 ± 0,23	2,40 ± 0,17 $P < 0{,}01$
Артериальное русло		
АДс, мм рт. ст.	131 ± 9,92	185 ± 12,3 $P < 0{,}01$
АДд, мм рт. ст.	84 ± 6,80	115 ± 7,49 $P < 0{,}05$
АДср, мм рт. ст.	99 ± 7,49	138 ± 9,04 $P < 0{,}01$
АДпульс, мм рт. ст.	47 ± 3,77	70 ± 4,59 $P < 0{,}01$
ИЭАР	0,21 ± 0,01	0,13 ± 0,01 $P < 0{,}01$
Периферическое сосудистое сопротивление		
ОПСС, 10^3 дин·сек/$см^5$	61,5 ± 5,26	100 ± 6,58 $P < 0{,}001$
ИПСС, дин·сек/$см^5$/$м^2$	2906 ± 247	4521 ± 294 $P < 0{,}01$
ПИПСС, дин·сек/$см^5$	787 ± 63,0	1166 ± 84,7 $P < 0{,}01$

Исследование локальной сократимости и релаксации ЗС позволило выявить ранние ЭхоКГ признаки ишемии миокарда ЛЖ. Несмотря на то, что систолическое утолщение ЗС не отличалось от контроля, скоростные показатели движения ЗС снижались. Так, после ПТЗ-индуцированных и аудиогенных судорог СНСДЗС снижалась на 47,3%, 42,6%, а ССДЗС – на 29,4% и 25,2% соответственно. Кроме того, у животных обеих групп отмечалось нарушение диастолической функции сердца. Об этом свидетельствует статистически достоверное снижение ССРМ после ПТЗ-индуцированных и аудиогенных судорог на 26,6%, 29%. При этом среднее напряжение стенки ЛЖ, а также индекс ударной работы ЛЖ увеличивались у животных обеих исследованных групп. Согласно данным литературы, аналогичные изменения сопровождаются увеличением потребности миокарда в кислороде [11, 86]. Снижение скорости систолического утолщения ЗС (СНСДЗС, ССДЗС) и нарушение диастолической функции на фоне повышения потребности миокарда в кислороде свидетельствуют об ишемических изменениях в ЗС. Полученные результаты хорошо согласуются с данными

литературы [87, 410] и отражают проявление относительной коронарной недостаточности, обусловленной дисбалансом доставки и потребления кислорода.

В постсудорожном периоде обнаружено значимое снижение эластичности артериальной стенки. Оно сопровождалось статистически достоверным повышением АДс, АДд, АДср, АДпульс как при ПТЗ-индуцированных судорогах, так и при аудиогенных судорогах. Кроме того, у животных обеих групп выявлено значимое повышение ОПСС, ИПСС, ПИПСС, что свидетельствует о нарушении периферической циркуляции. Следует отметить, что у животных обеих групп повышение постнагрузки характерно не только для ЛЖ, но и для ПЖ (увеличение давления в ЛА, ЛСС, ИЛСС), что может способствовать развитию респираторной недостаточности [184].

Результаты исследования показали, что повышение постнагрузки для ПЖ и ЛЖ (АД, ДЛАср, ОПСС, ЛСС), увеличение ударной работы, напряжения стенок ЛЖ, снижение скорости систолического утолщения ЗС, нарушение диастолической функции происходят как при аудиогенных, так и при ПТЗ-индуцированных судорогах.

Таким образом, комплексная физиологическая оценка постиктальных изменений гемодинамики не выявила различий после судорог, индуцированных этиологически разными факторами.

7. ВЛИЯНИЕ НЕКОНВУЛЬСИВНОЙ (АБСАНСНОЙ) ЭПИЛЕПСИИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

7.1. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей абсансной эпилепсии и ее лечении

Основные признаки, характерные для абсансной эпилепсии, впервые были зарегистрированы на электроэнцефалограмме и описаны F. A. Gibbs и соавт. еще в 1935 г. [цит. по 379]. С тех пор изучение фундаментальных основ этой проблемы не только не потеряло актуальности, но и значительно расширило направления исследований. Изучение этой проблемы показало, что возникающие при абсансной эпилепсии нарушения не ограничиваются мозгом. Часто они вызывают вегетативные дисфункции, что приводит к дисбалансу регуляции сердечно-сосудистой системы [202, 339, 340, 418, 448, 449, 470], сопровождающемуся жизнеугрожающими аритмиями, которые являются одной из основных причин внезапной сердечной смерти [399, 493, 496, 509, 526].

Взаимообусловленность церебральных и кардиальных нарушений в процессе прогрессирования абсансной эпилепсии (АЭ), как и других видов эпилепсии, остается недостаточно изученной. В связи с этим исследованы функциональные особенности гемодинамики и вегетативной регуляции сердечного ритма при прогрессировании неконвульсивной судорожной активности мозга и ее лечении у крыс линии WAG/Rij с генетически детерминированной АЭ [263, 378]. Исследования проведены на животных 6-, 9- и 12-месячного возраста, а также на крысах линии Wistar указанного возраста без судорожной активности.

У животных трех возрастных групп исследовали гемодинамику и вариабельность сердечного ритма (ВСР) до и после лечения антисудорожным препаратом конвулексом, который применяется для лечения АЭ. Препарат вводили внутрибрюшинно, 2 раза в сутки по 10 мг/кг, что соответствует терапевтической дозе.

Регистрацию и запись ЭКГ и ЭЭГ осуществляли одновременно при помощи беспроводной телеметрической системы в режиме online с использованием программы LabChart 7 для крыс. Для мониторирования суммарной электрической активности неокортекса (ЭЭГ) регистриру-

ющий электрод имплантировали эпидурально над лобной областью правого полушария, где регистрируется наиболее выраженная SWD-активность, а референтный – над правым полушарием мозжечка. Учитывали только те спайк-волновые комплексы, продолжительность которых была не менее 2 с.

В каждом варианте исследований регистрацию проводили в течение 5 ч, в темное время суток, когда эпилептическая активность у крыс линии WAG/Rij максимальна. Анализ ЭЭГ позволил определять среднее количество разрядов пик-волна, их среднюю продолжительность, а также индекс пик-волновой активности, который отражает процент времени, занятый SWD в течение всего периода записи [95]. Телеметрические датчики имплантировали за две недели до исследования животных соответствующей возрастной группы.

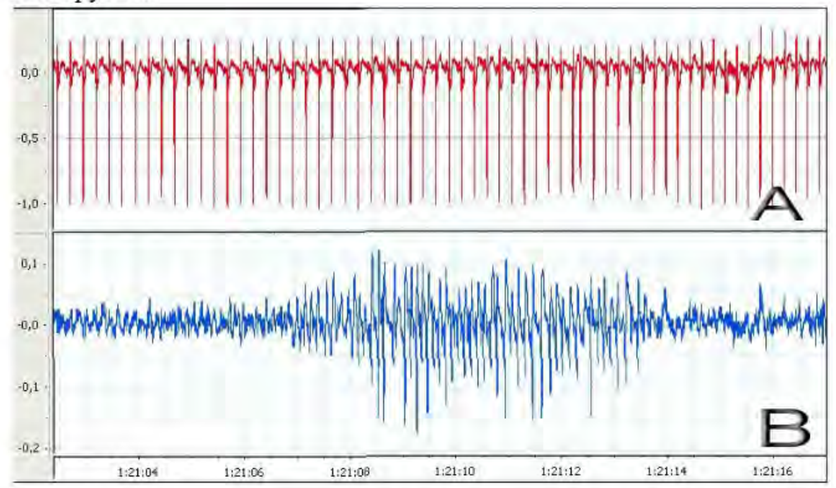


Рис. 17. На ЭЭГ типичный спонтанный пик-волновой разряд у крыс линии WAG/Rij. Синхронная телеметрическая online регистрация ЭКГ (A) и ЭЭГ (B) сигналов (программа LabChart 7)

Основным показателем АЭ у человека и животных является спонтанно возникающая генерализованная SWD-активность, которая служит ЭЭГ-маркером абсансной эпилепсии (рис. 17). Среди разнообразных моделей абсансной эпилепсии, используемых при медико-биологических исследованиях [285, 483], у крыс линии WAG/Rij с генетически детерминированной абсансной эпилепсией обнаружено принципиальное сходство нейрофизиологических механизмов, провоцирующих неконвульсивную форму эпилепсии

у человека [31, 263, 291, 378]. Это послужило основанием для широкого применения данной модели не только при изучении механизмов, провоцирующих неконвульсивную форму эпилепсии, но и для поисков способов ее лечения у человека [32, 378, 379]. Вместе с тем у данной модели есть и некоторые особенности. Так, спайк-волновые разряды у крыс имеют частоту 7–10 Гц [263], что выше, чем у людей (3 Гц) [31, 67]. Кроме того, SWD-активность у крыс появляется после полового созревания и сохраняется в течение жизни [389], в то время как у людей спайк-волновые разряды возникают до полового созревания, а затем исчезают или трансформируются в другие формы эпилепсии [67].

Таблица 6

Возраст-зависимое изменение судорожной активности у крыс линии WAG/Rij

Возраст (мес.)	**Среднее количество SWD за час**	**Общая продолжительность (с) SWD за час**	**Пик-волновой индекс (%)**
6	19,1 ± 2,38	51,5 ± 5,44	1,71 ± 0,16
9	29,6 ± 3,16*	94,7 ± 10,89**	2,86 ± 0,28**
12	41,8 ± 3,91*	135 ± 12,73*	3,95 ± 0,35*
14	39,9 ± 4,07	127 ± 11,17	3,67 ± 0,29

Примечание: по сравнению с предыдущей возрастной группой. * $P < 0{,}05$, ** $P < 0{,}01$.

Как показали результаты исследования, увеличение возраста животных с абсансной эпилепсией сопровождается повышением пик-волновой активности мозга. Так, у 9-месячных крыс линии WAG/Rij, по сравнению с 6-месячными, среднее количество SWD за час увеличивается на 55% (табл. 6). В 12-месячном возрасте этот показатель повышается еще на 41%. Причем с возрастом увеличивается не только количество SWD, но и их продолжительность. У 9-месячных животных она на 84% выше ($P < 0{,}01$), чем у 6-месячных, а у 12-месячных на 43% выше, чем у 9-месячных. Возраст-зависимое повышение судорожной активности подтверждается также увеличением общего времени, в течение которого проявляются SWD за весь период записи электроэнцефалограммы. Так, у 9-месячных животных индекс пик-волновой активности на 67% выше ($P < 0{,}01$), чем у 6-месячных, причем он продолжает увеличиваться до 12-месячно-

го возраста. Многократное увеличение количества эпилептических разрядов и их продолжительности в период с 3 по 12 месяцы жизни у крыс линии WAG/Rij отмечено и другими авторами [263]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что увеличение пик-волновой активности мозга происходит до 12-месячного возраста. У 14-месячных животных показатели, отражающие судорожную активность мозга, статистически достоверно не отличались от аналогичных у 12-месячных крыс.

Таблица 7

Изменение вариабельности сердечного ритма и длительности интервалов реполяризации левого желудочка (QTc) у крыс WAG/Rij разных возрастных групп до и после лечения конвулексом

Показатели	6 месяцев		9 месяцев		12 месяцев	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
HR	252 ± 24,9	274 ± 23,8	248 ± 21,8	254 ± 22,6	276 ± 27,9	284 ± 24,1
SDNN	10,8 ± 0,99	15,2 ± 1,33*	12,8 ± 1,27	14,1 ± 1,06	6,8 ± 0,63	7,2 ± 0,62
RMSSD	4,7 ± 0,34	6,2 ± 0,50*	5,7 ± 0,52	6,2 ± 0,49	3,4 ± 0,27	3,8 ± 0,28
TP, мс^2	96,1 ± 7,37	124 ± 9,14*	67,7 ± 6,16*	71,7 ± 5,56	58 ± 4,80	68,2 ± 5,28
HF, мс^2	13,5 ± 1,04	15,8 ± 1,29	9,5 ± 0,81*	15,6 ± 1,43**	4,9 ± 0,49**	6,4 ± 0,42*
LF, мс^2	41,1 ± 3,74	35 ± 2,71	38,5 ± 3,27	44,8 ± 4,01	24,6 ± 1,91**	28,6 ± 2,18
VLF, мс^2	42,1 ± 4,29	72,9 ± 6,70**	19,7 ± 1,81**	11,3 ± 1,12**	28,5 ± 2,72*	33,2 ± 2,58
HF, %	13,9 ± 1,21	12,7 ± 1,16	14,0 ± 1,27	21,7 ± 1,75**	8,44 ± 0,64**	9,38 ± 0,72
LF, %	42,5 ± 3,06	28,2 ± 2,65**	56,8 ± 4,99*	62,4 ± 5,35	42,4 ± 3,47*	41,9 ± 3,17
VLF, %	43,5 ± 3,52	58,9 ± 4,53*	29,1 ± 2,67*	15,7 ± 1,49**	49,1 ± 5,0**	48,6 ± 4,49
HF, nu	24,7 ± 2,14	31,1 ± 2,30	19,7 ± 1,73	25,8 ± 1,90*	16,6 ± 1,58	18,2 ± 1,57
LF, nu	75,2 ± 5,82	68,8 ± 5,33	80,2 ± 6,88	74,1 ± 5,66	83,3 ± 8,49	81,7 ± 7,80
LF/HF	3,04 ± 0,27	2,21 ± 0,19*	4,05 ± 0,33*	2,87 ± 0,25*	5,02 ± 0,38	4,46 ± 0,42
IC	6,16 ± 0,55	6,82 ± 0,72	6,12 ± 0,55	3,59 ± 0,33**	10,8 ± 1,13**	9,65 ± 0,73
QTc, мс	167 ± 12,9	117 ± 10,6*	172 ± 15,8	112 ± 11,5*	187 ± 16,3	148 ± 12,1

Примечание: *P < 0,05, ** P < 0,01, по сравнению с предыдущей возрастной группой.

Для выяснения вопроса о влиянии неконвульсивной судорожной активности на вегетативную регуляцию сердца провели мониторинг вариабельности сердечного ритма у животных с разным уровнем спайк-волновой активности мозга. Согласно результатам анализа ВСР (табл. 7), у 9-месячных животных, по сравнению с 6-месячными, статистически достоверно снижена мощность спектра, а также увеличены симпато-вагальный индекс и доля низкочастотного компонента в общей мощности спектра, что указывает на повышение активности симпатического звена регуляции. Дальнейшее нарастание SWD-активности у 12-месячных животных сопровождается одновременным снижением ($P < 0{,}01$) как высокочастотного, так и низкочастотного компонентов ВСР, а также увеличением сверхнизкочастотного. Все это отражает глубокие изменения механизмов не только симпатической, но и парасимпатической регуляции функций сердца. Подтверждением этому служит увеличение индекса централизации. Более того, у 12-месячных животных, по сравнению с 9-месячными, легочное сосудистое сопротивление и общее периферическое сопротивление увеличивается на 43% и 40%, что соответственно составляет $11{,}2 \pm 1{,}07$ 10^3 дин × с × см$^{-5}$ и $88{,}7 \pm 8{,}42$ 10^3 дин × с × см$^{-5}$. У 6- и 9-месячных животных показатели гемодинамики статистически достоверно не отличались.

Обращает на себя внимание тот факт, что высокий уровень судорожной активности (СА) у всех возрастных групп животных с АЭ сопровождается статистически достоверным увеличением ($P < 0{,}01$) интервалов реполяризации левого желудочка по сравнению с крысами соответствующего возраста линии Wistar без судорожной активности. Это подтверждает предположение, что изменение длительности интервалов реполяризации левого желудочка у крыс линии WAG/Rij связано с эпилептической активностью. Полученные результаты согласуются с исследованиями на людях, больных эпилепсией, у которых также обнаружено увеличение интервала QTc [200, 248].

Корреляционный анализ изменений суммарной мощности спектра, отражающей активность регуляторных систем, и общей продолжительности пик-волновой активности, отражающей СА мозга, выявил сильную и среднюю корреляционные связи у животных всех возрастных групп (6 мес. – $r = -0{,}85$; 9 мес. – $r = -0{,}87$; 12 мес. – $r = -0{,}64$; 14 мес. – $r = -0{,}59$), что дает возможность высказать гипотезу о взаимосвязи этих показателей. Кроме того, индекс отношений общей мощности спектра к общей продолжительности SWD по-

зволил сопоставить варианты кардиоцеребральных изменений и выяснить их причину у животных разных возрастных групп, обладающих разной СА. Результаты исследования, представленные на рис. 18, свидетельствуют о том, что наиболее выраженные кардиоцеребральные изменения (индекс снижается в 2,6 раза) возникают с 6-го по 9-й месяцы. Этот период может быть критическим, поскольку снижение индекса обусловлено одновременным увеличением СА и снижением общей мощности спектра. В дальнейшем, с 9 до 12 мес., снижение индекса (на 40%) обусловлено только увеличением СА, которое было значительно меньше, чем в первом триместре.

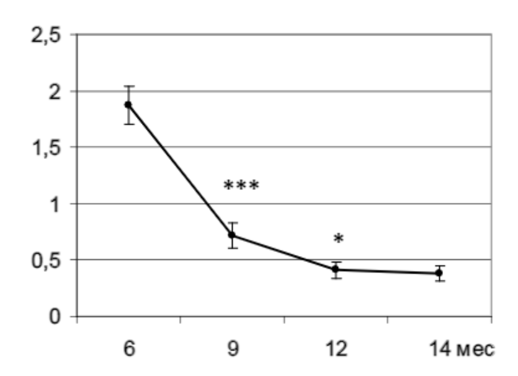


Рис. 18. Изменения индекса отношений ТР/общая продолжительность SWD у крыс линии WAG/Rij разных возрастных групп. *P < 0,05, *** P < 0,001, по сравнению с предыдущей возрастной группой

Таким образом, мониторинг ЭКГ у животных с абсансной эпилепсией выявил возраст-зависимое повышение пик-волновой активности мозга, сопровождающееся неодинаковыми изменениями ВСР. У крыс линии Wistar 6–12-месячного возраста без судорожной патологии ВСР статистически достоверно не различалась. Сопоставление результатов этих исследований позволяет полагать, что уровень спайк-волновой активности сказывается на характере нейровегетативной регуляции сердца.

Подтверждением этому служат на первый взгляд противоречивые результаты исследований разных авторов, обнаруживших как снижение, так и повышение ВСР у больных эпилепсией [292, 462, 484]. Подобные противоречия могли быть связаны с неодинаковым уровнем эпилептической активности мозга у разных пациентов, особенно при их лечении разными противоэпилептическими препаратами.

Благодаря современным технологиям лечения неврологических нарушений и применению высокоэффективных фармакологических препаратов нового поколения значительно расширились возможности лечения абсансной эпилепсии. Вместе с тем терапевтическое лечение АЭ нередко ограничено из-за дисфункций сердечно-сосудистой системы (ССС), провоцируемых АЭ. Клинические исследования выявили невозможность применения некоторых противосудорожных препаратов на фоне кардиальных дисфункций, поскольку они нарушают механизмы вегетативной регуляции сердца и служат причиной возникновения жизнеугрожающих аритмий [376, 496]. Актуальность этой проблемы подтверждает недавно опубликованный анализ результатов широкомасштабных исследований препаратов, организованных Европейским медицинским агентством [397].

В связи с этим возникает правомочный вопрос: можно ли, снижая СА с помощью антисудорожной терапии, предотвратить или снизить изменения вегетативной регуляции сердца? Для его решения использовали препарат конвулекс, применяемый для лечения АЭ. Регистрацию ВСР и эхокардиографию проводили после того, как на фоне лечения конвулексом общая продолжительность SWD-активности за час уменьшалась ($P < 0{,}001$) и сохранялась в каждой возрастной группе на уровне $24{,}7 \pm 2{,}17$ с (до лечения указано в табл. 6). У 6-месячных животных это происходило через $6{,}52 \pm 0{,}59$ суток лечения, у 9-месячных – через $8{,}71 \pm 0{,}91$ суток, у 12-месячных – через $10{,}32 \pm 1{,}01$ суток.

Судя по результатам анализа ВСР, снижение СА мозга конвулексом улучшает вегетативную регуляцию сердца у 6- и 9-месячных животных (табл. 7). Так, после лечения 6-месячных животных у них повышаются общая мощность спектра, суммарный эффект вегетативной регуляции и активность парасимпатического звена. При этом происходит уменьшение доли низкочастотного компонента в общей мощности спектра, а также симпато-вагального индекса, что отражает снижение симпатического влияния на сердце. Лечение 9-месячных животных не повышает сниженную мощность спектра, однако увеличивает ($P < 0{,}01$) активность парасимпатического звена регуляции (HFмс^2 и HF%). Возникающее при этом уменьшение симпато-вагального индекса отражает снижение симпатической составляющей вегетативной регуляции сердечного ритма, что улучшает функциональное состояние сердца. Это соответствует проведенным ранее исследованиям, которыми установлено, что увеличение вагусной активности улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма и облегчает сердечную недостаточность

при судорожных состояниях [462], тогда как снижение активности вагуса коррелирует с повышением риска внезапной сердечной смерти при эпилепсии [312, 527].

Таким образом, результаты исследований указывают на то, что снижение СА мозга способствует улучшению измененной вегетативной регуляции сердца у 6- и 9-месячных животных с АЭ, при этом снижается централизация управления ритмом сердца и уменьшается интервал реполяризации левого желудочка. Лечение пациентов другими противосудорожными препаратами также выявило улучшение показателей ВСР [324].

Однако остается открытым вопрос о том, зависит ли характер изменений ВСР от уровня СА пациентов. Результаты проведенных исследований показали, что снижение SWD-активности мозга после лечения конвулексом не всегда однозначно влияет на ВСР у животных разных возрастных групп с абсансной эпилепсией. У 12-месячных животных, в отличие от 6- и 9-месячных, введение конвулекса снижает пик-волновую активность, но не улучшает измененную вегетативную регуляцию сердца и не снижает увеличенный интервал реполяризации левого желудочка (табл. 7). Одна из причин кардиальных дисфункций при абсансной эпилепсии связана с нарушением центральных механизмов вегетативной регуляции [202, 567]. Хотя SWD при неконвульсивной эпилепсии не столь продолжительны, однако они могут повторяться сотни раз в сутки, что серьезно нарушает функциональное состояние центральной нервной системы. Это может приводить к хроническим изменениям в вегетативных центрах, которые постоянно стимулируются или блокируются повторяющимися пик-волновыми разрядами.

В связи с этим полученные результаты дают основание полагать, что лечение АЭ конвулексом улучшает центральные механизмы вегетативной регуляции сердца. Однако если длительно прогрессирующая СА мозга превышает определенный порог, то усугубляющиеся изменения в вегетативных центрах регуляции сердечно-сосудистой системы не восстанавливаются даже после терапевтического снижения СА.

7.2. Влияние противосудорожной терапии абсансной эпилепсии на функциональные возможности сердца

В предыдущих разделах выявлены механизмы причинно-следственной связи между мозгом и сердцем, однако практически не изучен вопрос функциональных возможностей сердца при противосудорожной терапии абсансной эпилепсии. Результаты исследований разных авторов, изучавших дисфункции сердца, возникающие на фоне абсансной эпилепсии, расходятся. Наиболее неоднозначные выводы сделаны при изучении влияния некоторых антиабсансных препаратов на вегетативную регуляцию сердца [324, 374].

Решение этих вопросов актуально для подбора эффективной терапии пациентам, страдающим абсансной эпилепсией. В связи с этим изучены особенности регуляции сердечного ритма и стресс-индуцированный порог возникновения коронарной ишемии у крыс линии WAG/Rij до и после лечения абсансной эпилепсии препаратами первой очереди – ламотриджином и конвулексом. Их применение обусловлено тем, что крысы линии WAG/Rij имеют выраженную депрессивность [483], а также дефицит активности мезолимбической дофаминергической системы [16]. Ламотриджин и конвулекс обладают разным антидепрессивным эффектом и по-разному влияют на состояние МА-ергических систем мозга, а также различаются антиэпилептическими механизмами.

Первый препарат вводили 6-месячным крысам-самцам перорально в течение 7 дней, 1 раз в сутки в дозе 9 мг/кг, второй – внутрибрюшинно, 2 раза в сутки по 10 мг/кг в течение 9 дней. Динамику изменения функционального состояния сердца изучали у животных трех групп: контроль, после лечения животных ламотриджином и конвулексом. Регистрацию и запись ЭКГ и ЭЭГ осуществляли одновременно в течение пяти часов (с 10.00 до 15.00 ч) при помощи беспроводной телеметрической системы в режиме online с использованием программы LabChart 7 для крыс.

Основным показателем абсансной эпилепсии являются спонтанно возникающие пик-волновые разряды. Поэтому все исследования проводили после того, как индекс пик-волновой активности на фоне лечения ламотриджином и конвулексом уменьшался ($P < 0{,}001$) и составлял в среднем 3,1 ± 0,27% (до лечения 5,4 ± 0,41%). При лечении ламотриджином это происходило через 7 ± 1,85 суток, а конвулексом – через 9 ± 2,91 суток.

Результаты исследования показали, что нарастающая функциональная нагрузка, индуцированная стресс-тестом (40–60 мкг/кг/мин

добутамина), увеличивает ЧСС у контрольных животных, а при дозе добутамина 60 мкг/кг/мин ЭКГ регистрирует ишемические изменения миокарда (рис. 19). После лечения конвулексом реактивность сердца на стресс-тест увеличивается и ЧСС нарастает, начиная с 10 мкг/кг/мин добутамина. Иная динамика изменений ЧСС наблюдается на фоне предварительного введения ламотриджина. Функциональная нагрузка, соответствующая 10–40 мкг/кг/мин добутамина, не увеличивала ЧСС. Однако дальнейшее нарастание нагрузки (50–70 мкг/кг/мин добутамина) приводит к значительному увеличению (P < 0,001) ЧСС, превышающему этот показатель у животных, получавших конвулекс. Кроме того, после лечения конвулексом, как и у контрольных животных, ишемические изменения миокарда возникают при функциональной нагрузке, соответствующей 60 мкг/кг/мин добутамина. Тогда как при лечении ламотриджином доза добутамина, вызывающая элевацию сегмента ST > 2 мм, составляет 70 мкг/кг/мин. Это указывает на то, что функциональные возможности сердца после лечения абсансной эпилепсии ламотриджином выше, чем после лечения конвулексом.

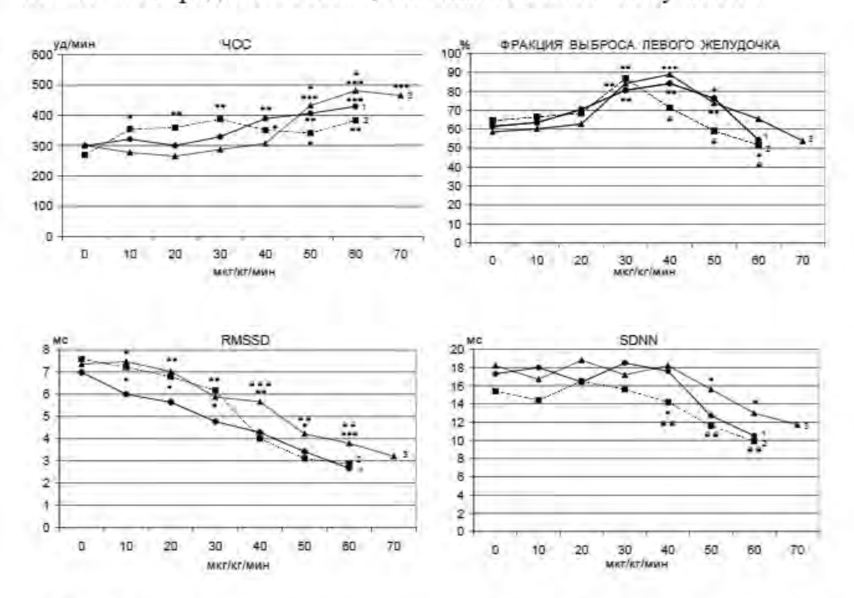


Рис. 19. Динамика изменения функционального состояния сердца при стресс-тесте с добутамином на фоне предварительного лечения животных конвулексом (2) и ламотриджином (3); контроль (1).
ЧСС и ФВ – * изменения по сравнению с соответствующим исходным состоянием;
RMSSD и SDNN – * изменения по сравнению с графиком 1; # – сравнение изменений на графиках 2 и 3.
*, # – P < 0,05; **, # # – P < 0,01; ***, # # # – P < 0,001

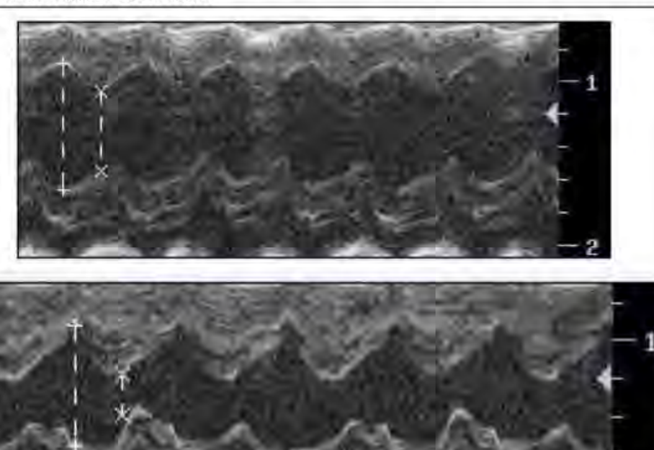


Рис. 20. ЭхоКГ в М-режиме по длинной оси левого желудочка при лечении крыс WAG/Rij ламотриджином: А – до введения добутамина, Б – стресс-ЭхоКГ с добутамином на фоне инфузии 40 мкг/кг/мин

В пользу этого свидетельствуют результаты исследования ФВ левого желудочка (рис. 20). Оказалось, что после лечения конвулексом стрессовые нагрузки, соответствующие 40–60 мкг/кг/мин добутамина, сопровождаются более низкой ФВ, чем при лечении ламотриджином (рис. 19). Уменьшение гемодинамических показателей сердца на фоне лечения абсансной эпилепсии конвулексом, а также ишемические изменения миокарда, возникающие при меньшей нагрузке, позволяют полагать, что сниженные функциональные возможности сердца могут увеличивать потенциальный риск возникновения фатальных желудочковых аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти.

Судя по результатам анализа ВСР, одна из причин разных функциональных возможностей сердца после лечения абсансной эпилепсии ламотриджином и конвулексом связана с особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма при нарастающей нагрузке. Так, изучение динамики изменения RMSSD, отражающего активность парасимпатического звена вегетативной регуляции, в целом свидетельствует о том, что пролонгированная функциональная нагрузка у животных контрольной и опытных групп сопровождается снижением парасимпатических влияний. Вместе с тем при увеличении дозы добутамина до 30 мкг/кг/мин абсолютные величины RMSSD у животных, получавших противоэпилептические препараты, были выше, чем у конт-

рольных. Однако после того как доза добутамина у крыс, получавших конвулекс, достигала 40 мкг/кг/мин, RMSSD уменьшался и достигал уровня снижения у контрольных животных. При нагрузке, соответствующей 40–60 мкг/кг/мин добутамина, на фоне лечения ламотриджином RMSSD был статистически достоверно выше, чем у животных, получавших конвулекс. Аналогичные изменения выявлены при изучении общей вариабельности сердечного ритма. Стресс-тест на фоне предварительного лечения конвулексом, по сравнению с ламотриджином, сопровождается не только выраженным снижением SDNN при нагрузке, соответствующей 40–60 мкг/кг/мин добутамина, но и более ранними ишемическими изменениями в миокарде, что свидетельствует о перенапряжении регуляторных систем и срыве их функциональных возможностей.

Таким образом, в момент ишемических изменений миокарда (60 мкг/кг/мин добутамина) на фоне лечения абсансной эпилепсии конвулексом парасимпатический тонус ниже, чем после лечения ламотриджином. Это согласуется с клиническими и экспериментальными исследованиями, которые показали, что стимуляция вагуса улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма и ослабляет сердечную недостаточность при судорожных состояниях [488], а снижение вагусной активности коррелирует с повышением риска внезапной сердечной смерти при эпилепсии [312, 527]. Результаты исследований подтверждают вывод о том, что сердце животных, получавших конвулекс, имеет меньшие функциональные возможности, поэтому его декомпенсация и донозологическое состояние при пролонгированной нагрузке возникают раньше.

Известно, что изменения состояния сердечно-сосудистой системы, вызванные судорожными припадками, опосредуются через вегетативную область гипоталамуса [509], а нарушения ВСР при эпилепсии могут быть связаны с хроническими изменениями в вегетативных центрах, которые постоянно стимулируются или блокируются повторяющимися пик-волновыми разрядами. Это дает основание полагать, что после лечения абсансной эпилепсии ламотриджином центральные механизмы вегетативной регуляции сердца способны более длительно поддерживать его функциональные возможности при стрессовой нагрузке, чем после лечения конвулексом.

В заключение следует отметить, что нарастающая стресс-индуцированная нагрузка на фоне предварительного лечения животных ламотриджином и конвулексом неодинаково влияет на динамику изменения ВСР, показатели ФВ левого желудочка и сроки возникнове-

ния ишемических изменений миокарда, что отражает разные функциональные возможности сердца. После лечения абсансной эпилепсии конвулексом донозологическое состояние, обусловленное ишемическими изменениями миокарда, возникает при меньшей функциональной нагрузке, чем при лечении ламотриджином, что может быть причиной потенциально более высокого риска возникновения жизнеугрожающих аритмий.

7.3. Циркадные изменения функциональных возможностей сердца при абсансной эпилепсии

Результаты исследований, представленные в предыдущих разделах, свидетельствуют о взаимообусловленности церебральных и кардиальных изменений при разных уровнях судорожной активности мозга. Однако в разное время суток судорожная активность мозга может изменяться [157, 168]. Это дает основание полагать, что характер таких изменений может сказываться на вегетативных механизмах регуляции ССС. Понимание этих вопросов крайне важно для поиска и разработки способов эффективной терапии неконвульсивной эпилепсии с позиций учета индивидуальной циркадности пик-волновой активности мозга. Особую значимость эта проблема приобретает в связи с тем, что в абсолютном большинстве случаев абсансная эпилепсия возникает у детей раннего возраста, когда происходит функциональное становление нервной системы и возможностей ССС. В связи с этим изучены циркадные изменения функциональных возможностей сердца у крыс линии WAG/Rij с генетически детерминированной абсансной эпилепсией.

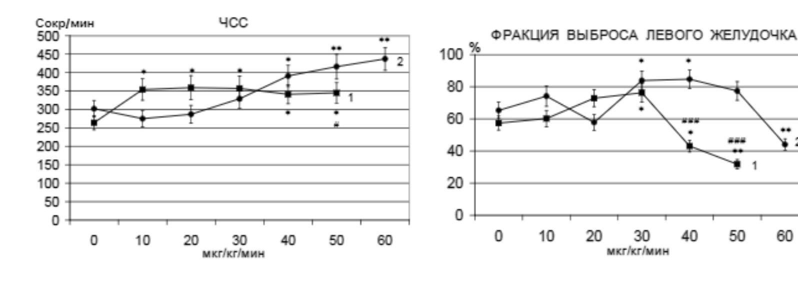
Основным показателем абсансной эпилепсии являются спонтанно возникающие пик-волновые разряды. Анализ суточной записи ЭЭГ у животных линии WAG/Rij выявил неравномерное распределение в течение суток не только количества, но и продолжительности SWD (табл. 8). При этом пик-волновой индекс не изменяется. Максимальное количество SWD возникает ночью, ранним утром и вечером, в то время как минимальное обнаружено с 8 до 16 ч. Однако с 8 до 12 ч средняя продолжительность разрядов пик-волна на 31% больше, чем ночью (0–4 ч). Повышение судорожной активности в темное время суток обнаружено и при работе с другими моделями эпилепсии [452, 524]. Кроме того, при абсансной эпилепсии количество SWD в течение суток зависит от функциональной активности организма [505].

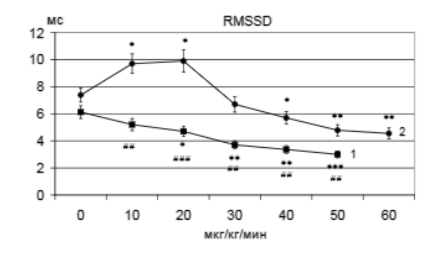
Таблица 8

Частотно-временная структура SWD у крыс WAG/Rij в течение суток

Время, ч	Среднее количество SWD (шт.) за час	Средняя продолжительность SWD, с	Пик-волновой индекс (%)
0–4	30,6 ± 2,46	5,56 ± 0,41	4,81 ± 0,42
4–8	28,2 ± 2,59	5,81 ± 0,39	4,47 ± 0,41
8–12	20,5 ± 1,37**	7,29 ± 0,56*	4,09 ± 0,34
12–16	21,7 ± 1,75*	6,71 ± 0,48	4,22 ± 0,39
16–20	26,2 ± 2,09	6,44 ± 0,49	4,55 ± 0,40
20–24	28,4 ± 2,14	5,82 ± 0,48	4,67 ± 0,42

Примечание: Р по сравнению с ночным периодом времени (0–4 ч). * – Р < 0,05, ** – Р < 0,01.





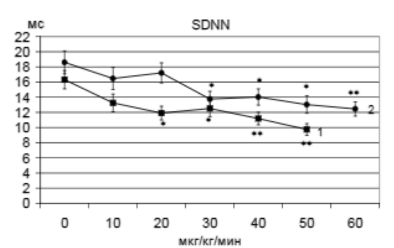


Рис. 21. Динамика изменения функционального состояния сердца в 2 ч (1) и 10 ч (2) у крыс линии WAG/Rij при стресс-тесте. * – изменения по сравнению с соответствующим исходным состоянием (0); # – изменения по сравнению с графиком 2. *, # – Р < 0,05; **, # # – Р < 0,01; ***, # # # – Р < 0,001

Полученные результаты дают основание полагать, что неравномерное распределение в течение суток пик-волновой активности мозга может по-разному влиять на вегетативную регуляцию сердечного ритма и функциональные возможности сердца в разные временные периоды.

Увеличение ЧСС в ночное время (2 ч) при стресс-тесте, соответствующем 10 мкг/кг/мин добутамина, свидетельствует о высокой реактивности сердца на небольшую функциональную нагрузку, которая проявляется на фоне максимальной пик-волновой активности (рис. 21). Однако высокая реактивность требует не только глубокой мобилизации энергетических и пластических ресурсов сердца, но и повышения напряжения систем его регуляции, что в конечном счете может приводить к снижению резерва их потенциальных возможностей. Этим, по-видимому, обусловлен срыв механизмов регуляции сердца и возникновение в миокарде ишемических изменений при стресс-индуцированной нагрузке с добутамином, соответствующей 50 мкг/кг/мин.

Иная динамика ЧСС наблюдается при функциональной нагрузке на фоне снижения количества SWD в утренние часы (10 ч). Она характеризуется отсутствием изменений ЧСС при малых дозах добутамина. Ее увеличение происходит только после того, как доза препарата достигла 40 мкг/кг/мин. При этом элевация сегмента ST > 2 мм, свидетельствующая об ишемических изменениях в миокарде, возникает при большей, чем ночью, дозе добутамина (60 мкг/кг/мин). Последнее отражает повышение функциональных возможностей систем регуляции сердца, позволяющее более продолжительно поддерживать компенсаторные механизмы при нарастающей стресс-индуцированной нагрузке.

В пользу этого свидетельствуют результаты исследования ФВ левого желудочка (рис. 21, 22). Оказалось, что в ночное время стрессовые нагрузки, соответствующие 40 и 50 мкг/кг/мин добутамина, сопровождаются более низкой ФВ, чем днем. Уменьшение гемодинамических показателей сердца при стресс-тесте на фоне ночного увеличения пик-волновой активности, а также ишемические изменения миокарда, возникающие при меньшей нагрузке, отражают снижение функциональных возможностей сердца в ночное время, что может увеличивать потенциальный риск возникновения фатальных желудочковых аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти.

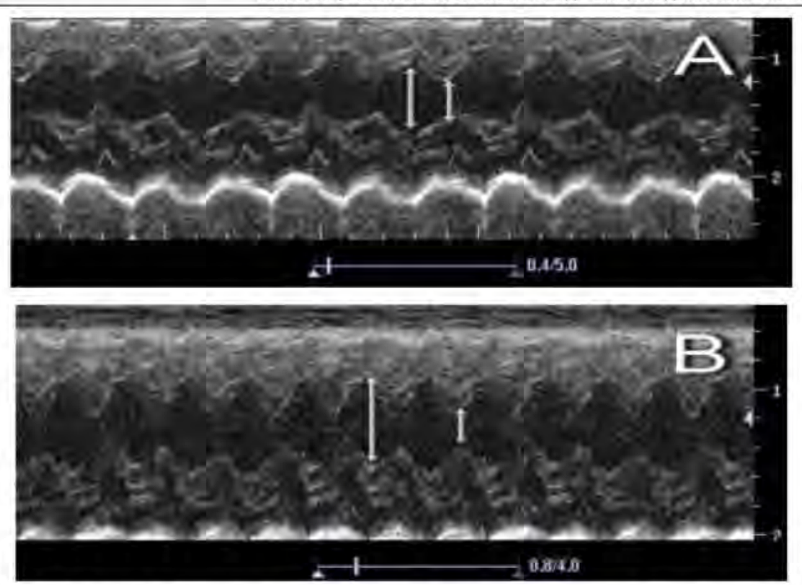


Рис. 22. ЭхоКГ в М-режиме по длинной оси левого желудочка при стресс-тесте, индуцированном инфузией добутамина (40 мкг/кг/мин) ночью (А) и днем (Б) у крыс линии WAG/Rij

Судя по результатам анализа ВСР, одна из причин разных функциональных возможностей сердца при нарастающей нагрузке связана с особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма в темное и светлое время суток. Так, изучение динамики изменений RMSSD, отражающей активность парасимпатического звена вегетативной регуляции сердца, указывает на то, что функциональная нагрузка в ночное время сопровождается пролонгированным снижением парасимпатических влияний, начиная с дозы добутамина 20 мкг/кг/мин. Тогда как днем малые дозы добутамина (10 и 20 мкг/кг/мин) повышают ($P < 0{,}05$) RMSSD, а его снижение происходит после стрессовой нагрузки, соответствующей 40 мкг/кг/мин. Кроме того, ночью, в момент ишемических изменений миокарда (50 мкг/кг/мин добутамина), парасимпатический тонус ниже, чем днем. Это согласуется с клиническими и экспериментальными исследованиями, которые обнаружили, что снижение вагусной активности коррелирует с повышением риска внезапной сердечной смерти при эпилепсии [312, 527], а стимуляция вагуса улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма и ослабляет сердечную недостаточность при судорожных состояниях [475]. В связи с тем, что внезапная сердечная смерть при эпилепсии возникает главным

образом ночью [362, 428], мало данных, объясняющих патологические циркадные изменения ВСР при эпилепсии [258]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что сердце животных с абсансной эпилепсией имеет меньшие функциональные возможности в ночное время, поэтому его декомпенсация и донозологическое состояние при пролонгированной функциональной нагрузке возникают раньше, чем днем.

Подтверждением тому служат результаты изучения общей вариабельности сердечного ритма. Так, в дневное время снижение SDNN происходит после того, как стрессовая нагрузка соответствует дозе добутамина 30 мкг/кг/мин. Стресс-тест на фоне ночного увеличения пик-волновой активности сопровождается прогрессирующим снижением ($P < 0,01$) SDNN, начиная с функциональной нагрузки, соответствующей 20 мкг/кг/мин добутамина. Снижение общей вариабельности сердечного ритма при меньшей функциональной нагрузке в ночное время, а также ранние ишемические изменения в миокарде при стресс-тесте свидетельствуют о перенапряжении регуляторных систем и последующем срыве их функциональных возможностей.

Из этого следует, что при стресс-тесте у животных с неконвульсивной эпилепсией проявляется сопряженность циркадных изменений пик-волновой активности мозга и функциональных возможностей сердца, обусловленных особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма в разное время суток. Известно, что гипоталамо-гипофизарное звено эндокринной системы играет важную роль в координации ритмических процессов организма [559]. Кроме того, при судорожном синдроме изменения состояния сердечно-сосудистой системы опосредуются через вегетативную область гипоталамуса [509]. Поэтому обнаруженная циркадность пик-волновой активности мозга при абсансной эпилепсии может сказываться на механизмах регуляции функций сердца через гипоталамические структуры.

Таким образом, количественные различия показателей ВСР при стресс-тесте позволили оценить качественные особенности работы регуляторных механизмов сердца в периоды повышения и снижения пик-волновой активности мозга. Циркадные особенности регуляции сердечного ритма и функциональные возможности сердца у крыс линии WAG/Rij с генетически детерминированной абсансной эпилепсией связаны с пик-волновой активностью мозга. Максимальное количество пик-волновых разрядов (SWD) возникает ночью, ранним

утром и вечером, а минимальное – с 8 до 16 ч. Ночью функциональные возможности сердца снижены. Поэтому при стресс-тесте в ночное время ишемические изменения в миокарде возникают при меньшей функциональной нагрузке, чем днем, когда SWD-активность ниже. Это дает основание полагать, что снижение количества SWD и пик-волнового индекса в дневное время способствует реализации возможностей центральных механизмов вегетативной регуляции сердца, тогда как ночью, на фоне повышенной судорожной активности, эти возможности ограничены.

8. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ И МЕДИАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОЗГА

8.1. Ауторегуляция церебральной гемодинамики при прогрессирующей сердечной недостаточности и ее связь с проявлением судорожной активности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных, прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это финальный результат большинства заболеваний сердца и одна из основных причин смертности кардиологических больных [21, 529]. Причем более половины пациентов с ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет. Несмотря на внедрение в медицину новых высокоэффективных препаратов, выживаемость таких больных в течение 5 лет составляет для мужчин и женщин 25% и 38% соответственно [333]. При тяжелых формах ХСН в течение 1 года летальность достигает 50%, причем 60% из них умирают в результате внезапной сердечной смерти [21]. Учитывая общую тенденцию старения населения развитых стран мира, оптимизация лечения больных с ХСН является одной из актуальных проблем современной кардиологии.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что у значительной части людей, страдающих хронической сердечной недостаточностью, возникают нарушения церебральной гемодинамики [126, 143, 145, 197, 367]. Несмотря на то, что в мозге имеются механизмы, обеспечивающие ауторегуляцию церебрального кровотока, их компенсаторные возможности при усугубляющейся сердечной недостаточности (СН) постепенно исчерпываются. Мнения авторов об ассоциированности прогрессирующей сердечной дисфункции и возможностей ауторегуляции церебральной гемодинамики на разных стадиях сердечной декомпенсации расходятся. Так, результаты ряда исследований указывают на наличие положительной корреляции между сердечным индексом и мозговой гемодинамикой [367]. Тогда как в других работах не выявлено корреляции между фракцией выброса левого желудочка и мозговым кровотоком [286]. Поэтому авторы выдвигают концепцию о независимости мозгового кровотока от сердечного выброса.

Кроме того, СН рассматривается не только как фактор риска нарушений церебральной гемодинамики, но и связанных с ними неврологических расстройств, сопровождающихся повышенной судорожной активностью [197, 322, 396]. По этому вопросу наиболее распространено мнение, что причиной повышения СА при СН является гипоксия, обусловленная мозговой гипоциркуляцией, однако данные литературы противоречивы. Вместе с тем уточнение взаимосвязи неврологических расстройств, в частности повышенной СА, и выраженности СН актуально для понимания механизмов патогенеза и совершенствования терапевтических подходов. В связи с этим изучены особенности изменений ауторегуляции мозговой гемодинамики в зависимости от степени декомпенсации сердечной деятельности при прогрессирующей СН, а также выявлена ее связь с проявлением судорожной активности.

Исследования проведены на белых крысах-самцах линии Wistar. Использовали доксорубицин-индуцированную модель ХСН, которая наиболее адекватно воспроизводит СН разной степени тяжести [66, 89]. Крысам линии Wistar внутрибрюшинно вводили доксорубицин фирмы "Farmohemi" (Нидерланды) в общей кумулятивной дозе 20 мг/кг, разделенной на 5 еженедельных инъекций. Кардиотоксический эффект нарастающей дозы доксорубицина сопровождается постепенным увеличением количества поврежденных кардиомиоцитов [100, 489], снижением сократимости миокарда левого желудочка, его эксцентрическим ремоделированием [66, 89]. Доксорубицин не проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Контрольные животные получали соответствующие дозы физраствора. Для выявления компенсированной и декомпенсированной стадий СН каждые три дня с помощью эхокардиографии (эхокардиограф Mindray M5, датчик 10 МГц, фирмы "Mindray", Китай) оценивали объемную скорость кровотока в легочной артерии.

Ультразвуковое исследование позволило изучить влияние прогрессирующей СН на мозговую гемодинамику. По данным эхокардиографии определяли следующие стадии СН: компенсированную (КСН), раннюю декомпенсированную (РСД) и тяжелую декомпенсированную (ТСД). Для выявления компенсированной и декомпенсированной стадий СН каждые три дня с помощью ЭхоКГ (ультразвукового сканера Mindray M5, датчик 10 МГц, фирмы "Mindray", Китай) определяли сердечный выброс (СВ) по объемной скорости кровотока в легочной артерии. Линейную скорость кровотока (ЛСК) в базилярной артерии изучали методом транскраниальной допплерографии (рис. 23).

Ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных сосудов позволило изучить влияние прогрессирующей СН на мозговую гемодинамику. Исследование проводили ультразвуковым аппаратом Mindray M5 (фирмы “Mindray”, Китай), используя линейный датчик 10 МГц.

Исследования выполняли под масочной седацией ингаляционным анестетиком изофлюраном. Допплеровское сканирование проводили при достижении животным седации 4-й степени по шкале Ramsay (сохранялся поверхностный сон с реакцией на прикосновение и громкий звук). Анестетик легко дозировали с помощью специального испарителя для изофлюрана Drager Vapor 2000 (Германия). Поверхностная седация позволяет сохранить рефлекторные реакции. Согласно данным литературы, изофлюран оказывает наименьшее воздействие на сердечно-сосудистую систему [26].

Экстракраниальное исследование брахиоцефальных сосудов включало определение линейной и объемной скорости кровотока (ОСК) по общей сонной артерии (ОСА). Используя B- и Color-режимы, проводили лоцирование ОСА и измеряли ее диаметр. Далее в PW-режиме записывали допплерограмму кровотока ОСА, которая позволяет определить тип кровотока и рассчитать линейную скорость (ЛСК).

Объемную скорость кровотока ОСА определяли по уравнению непрерывности потока:

$$ОСК = \pi \times \frac{(диаметр\ сонной\ артерии)^2}{4} \times ЛСП.$$

Интракраниальные изменения кровотока оценивали с помощью транскраниальной допплерографии, используя линейный датчик 10 МГц. Для этого субокципитальным доступом проводили прямое триплексное сканирование базилярной артерии. Выбор базилярной артерии обусловлен тем, что она участвует в образовании Виллизиевого круга. Кроме того, субокципитальным доступом возможна прямая визуализация базилярной артерии, а не через кости черепа, которые значительно ухудшают качество изображения и достоверность информации по допплеру. Визуализацию базилярной артерии проводили путем сканирования мозга с использованием цветного и энергетического допплеров [101, 182]. По шкале цветного допплера можно определить скорость кровотока в артерии. Исследование начинали в B-режиме с определения структур головного мозга; далее дуплексным сканированием визуализировали базилярную, заднемозговую и позвоночные артерии. После лоцирования базилярной артерии в режиме триплексного сканирования (B-, C-, PW-режимы) записывали допплерограмму кровотока (рис. 23, 24).

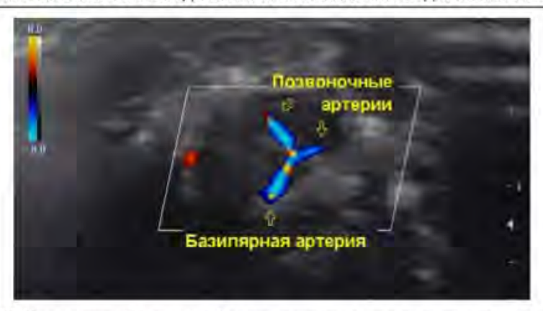


Рис. 23. Визуализация базилярной артерии крысы с помощью цветного допплера



Рис. 24. Регистрация кровотока в базилярной артерии крысы с помощью импульсно-волнового допплера

Дуплексное и триплексное сканирование внутримозговых артерий (рис. 24) позволяет измерить следующие показатели [88]:

1. Пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), которая характеризует максимальную амплитуду систолического пика.
2. Максимальную конечную диастолическую скорость (Ved), которая характеризует максимальную величину скорости в конце диастолы.
3. Усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX), которая является результатом усреднения скоростных составляющих огибающей допплеровский спектр.
4. Индекс периферического сопротивления (RI), который косвенно характеризует состояние периферического сопротивления. RI = (Vps – Ved)/Vps.
5. Индекс пульсации (PI), который косвенно характеризует состояние периферического сопротивления. PI = (Vps – Ved)/TAMX.

6. Систоло-диастолическое соотношение (S/D) косвенно характеризует состояние периферического сопротивления. S/D = Vps / Ved.

После проведения триплексного сканирования базилярной артерии и определения основных показателей интракраниального кровообращения в покое оценивали резервные возможности метаболического и миогенного звеньев ауторегуляции. Важное преимущество применения функциональных проб в том, что они позволяют минимизировать индивидуальные различия и оценить направленность изменений.

Однако для получения и правильной интерпретации показателей функционального резерва необходимо использовать воздействия, которые свойственны системе церебральной ауторегуляции [12]. Поэтому для оценки метаболического звена ауторегуляции применяли гиперкапническую пробу [88]. Для этого проводили ингаляцию смеси 5–7% углекислого газа с воздухом в течение 1–2 мин. Для контроля CO_2 и O_2 во вдыхаемом воздухе использовали капнограф «КАРДЕКС МАР-02» (ООО КАРДЕКС, Россия) и монитор кислорода “OxiQuant S Plus”. Увеличение концентрации $[HCO_3]^-$ в крови приводит к активации рецепторов синокаротидной зоны и гладкомышечной стенки сосудов, что вызывает вазодилатацию интракраниальных артерий. Адекватным считается возрастание пиковой систолической скорости на 40–60% (рис. 25). Незначительное повышение пиковой систолической скорости свидетельствует о выраженном снижении метаболической регуляции.

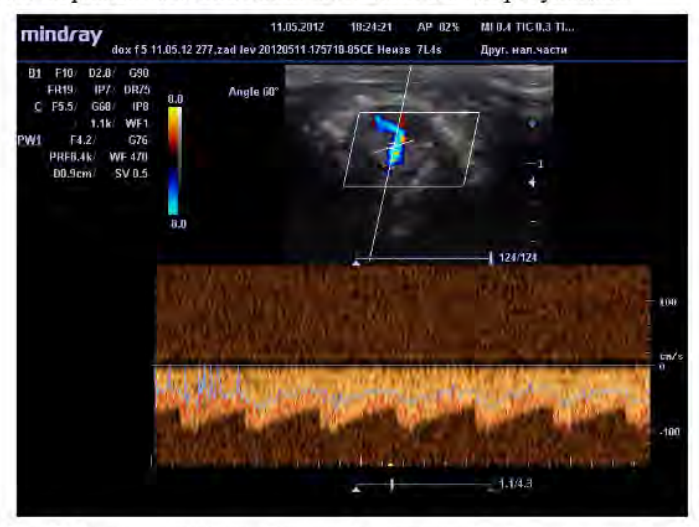


Рис. 25. Регистрация кровотока в базилярной артерии крысы при гипокапнической пробе. УЗИ в режиме color и PW-допплера

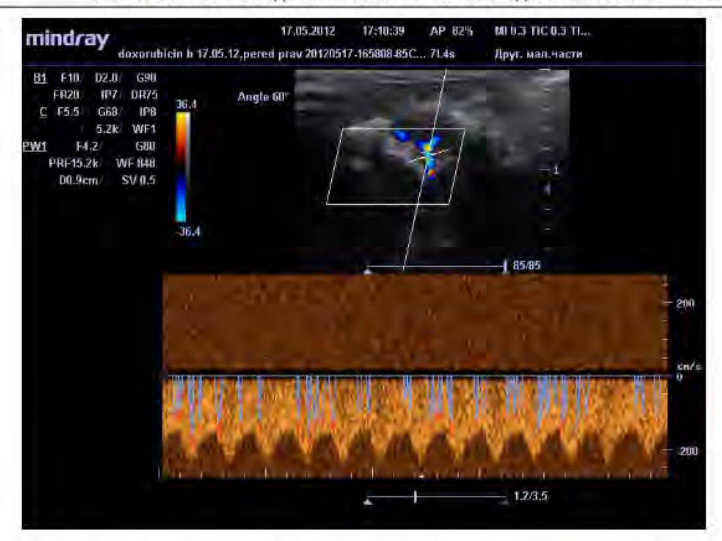


Рис. 26. Регистрация кровотока в базилярной артерии крысы при компрессионной пробе. УЗИ в режиме color и PW-допплера

Для оценки резервных возможностей миогенной регуляции проводили пробу с кратковременной компрессией общей сонной артерии. Компрессия в течение 5–6 с вызывает резкое снижение давления в интракраниальных сосудах и рефлекторный компенсаторный ответ в виде вазодилатации. При восстановлении кровотока в базилярной артерии регистрируется значительное повышение всех скоростных показателей кровотока. По степени повышения скоростных показателей можно судить о резервных возможностях миогенного звена регуляции (рис. 26).

Уровень СА у каждого животного оценивали с помощью общепринятой пентилентетразоловой (ПТЗ) пробы [92]. Критерием оценки СА служила величина индивидуальной пороговой дозы ПТЗ (в мг/кг массы животного), способная вызвать клонико-тонические судороги. Для этих целей с помощью инфузомата (Braun Perfusor Compact, Германия) крысам внутривенно вводили 1%-ный раствор ПТЗ ("Sigma", USA) со скоростью 0,1 мл/мин до появления внешних признаков повышения судорожной активности (выраженное повышение тревожности, частый груминг, подергивание мышц морды, а затем спины и др.). Далее судорожная реакция развивалась спонтанно. При этом определяли общую продолжительность судорог, а также длительность клонической и тонической фаз.





Рис. 27. МРТ сердца при компенсированной сердечной недостаточности

Таблица 9

Изменения гемодинамики на разных стадиях прогрессирующей СН

Стадия СН	**СВ,** мл/мин	**КСО,** мл	**КДО,** мл	**УО, мл**	**ФВ%**	**ОСК в общ. сонной артерии (мл/мин)**
Контроль	199 ± 13,9	0,33 ± 0,03	0,85 ± 0,07	0,53 ± 0,04	62 ± 4,59	12,7 ± 1,07
КСН	190 ± 13,7	0,36 ± 0,03	0,82 ± 0,06	0,44 ± 0,03	55 ± 4,45	11,3 ± 0,93
РСД	146 ± 12,0 P < 0,05	0,79 ± 0,06 P < 0,001	1,23 ± 0,09 P < 0,01	0,37 ± 0,03 P < 0,01	33 ± 2,74 P < 0,001	10,6 ± 1,01
ТСД	111 ± 8,43 P < 0,001	1,02 ± 0,09 P < 0,001	1,26 ± 0,10 P < 0,01	0,27 ± 0,02 P < 0,001	21 ± 1,6 P < 0,001	8,2 ± 0,68 P < 0,01

Примечание: КСН – компенсированная сердечная недостаточность, РСД – ранняя стадия декомпенсации, ТСД – тяжелая стадия декомпенсации, СВ – сердечный выброс, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОСК – объемная скорость кровотока. Р отражает уровень значимости различий между исследованными показателями у животных с СН и крыс контрольной группы.

Результаты ультразвукового исследования кровотока в легочной артерии, а также функциональной магнитно-резонансной томографии указывают на то, что в течение 12 ± 1,07 суток после завершения введения доксорубицина показатели гемодинамики сохраняются на контрольном уровне (рис. 27, табл. 9). Однако адекватный минутный объем кровообращения поддерживается за счет увеличения (P < 0,05) частоты сердечных сокращений, что свидетельствует о КСН.

Через 20 ± 1,51 суток у 92% животных обнаружена декомпенсированная сердечная недостаточность. При этом наблюдалось снижение СВ, ФВ левого желудочка и УО, тогда как КСО и КДО увеличивались на 139% и 45% соответственно. Однако средняя ОСК в сонной артерии не изменялась (рис. 28).

Эту стадию выделили как РСД. Через 35 ± 2,59 суток после завершения введения доксорубицина у 95% животных возникают тяжелые нарушения гемодинамики. Объективным клиническим подтверждением тяжелой СН является накопление жидкости в перикарде, плевральной, брюшной полостях и увеличение размеров печени, что наблюдалось у животных с ТСД (рис. 29).



Рис. 28. Кровоток в общей сонной артерии при ранней стадии декомпенсации сердечной недостаточности. Регистрация с помощью импульсно-волнового допплера

Таблица 10

Изменения гемодинамики в базилярной артерии на разных стадиях прогрессирующей СН

№ п/п	Тест/ стадия СН	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	S/D	PI	RI
1	Контроль	46 ± 3,17	25 ± 1,85	33 ± 2,11	1,88 ± 0,14	0,65 ± 0,04	0,46 ± 0,03
2	КСН	42 ± 3,15	22 ± 1,89	30 ± 2,55	1,92 ± 0,17	0,67 ± 0,06	0,48 ± 0,04
3	РСД	52 ± 3,84	28 ± 2,16	41 ± 2,75 P < 0,05	1,88 ± 0,15	0,59 ± 0,05	0,47 ± 0,04
4	ТСД	35 ± 2,83 P < 0,05	17 ± 1,50 P < 0,01	23 ± 1,61 P < 0,01	2,11 ± 0,19	0,81 ± 0,06 P < 0,05	0,53 ± 0,03
5	ГТ у контрольных животных	110 ± 9,24 P < 0,001	65 ± 5,91 P < 0,001	83 ± 6,81 P < 0,001	1,68 ± 0,12	0,54 ± 0,04	0,40 ± 0,03
6	ГТ у животных с КСН	101 ± 9,19 P < 0,01	64 ± 5,44 P < 0,001	77 ± 6,47 P < 0,001	1,58 ± 0,14	0,48 ± 0,03 P < 0,01	0,37 ± 0,03 P < 0,05
7	ГТ у животных с РСД	60 ± 5,04 P < 0,05 P` < 0,01	33 ± 2,37 P < 0,05 P` < 0,01	38 ± 2,31 P`< 0,001	1,85 ± 0,17	0,72 ± 0,06	0,46 ± 0,04
8	ГТ у животных с ТСД	50 ± 3,85 P` < 0,001	27 ± 2,19 P` < 0,001	34 ± 2,65 P` < 0,001	1,83 ± 0,18	0,66 ± 0,05	0,45 ± 0,04
9	КТ у контрольных животных	169 ± 14,12 P < 0,001	97 ± 9,41 P < 0,001	127 ± 11,18 P < 0,001	1,73 ± 0,13	0,56 ± 0,05	0,42 ± 0,03
10	КТ у животных с КСН	150 ± 13,22 P < 0,001	89 ± 7,74 P < 0,001	112 ± 10,31 P < 0,001	1,68 ± 0,15	0,54 ± 0,04	0,40 ± 0,04

№ п/п	Тест/ стадия СН	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	S/D	PI	RI
11	КТ у животных с РСД	146 ± 11,17 P < 0,001	95 ± 8,64 P < 0,001	112 ± 9,44 P < 0,001	1,53 ± 0,13	0,45 ± 0,04 P < 0,01	0,35 ± 0,03 P < 0,05
12	КТ у животных с ТСД	77 ± 6,54 P < 0,001 P`` < 0,001	48 ± 3,71 P < 0,001 P`` < 0,01	65 ± 5,52 P < 0,001 P`` < 0,01	1,61 ± 0,11	0,45 ± 0,04 P < 0,01	0,38 ± 0,02

Примечание: ГТ – гиперкапнический тест, КТ – компрессионный тест общей сонной артерии, Vps – пиковая систолическую скорость кровотока, Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока, RI – индекс периферического сопротивления, PI – пульсовой индекс, S/D – систоло-диастолическое соотношение. Каждый исследованный показатель, после тестирования, а также при разных стадиях СН сравнивали с соответствующим показателем у контрольных животных (норма, п. 1). P отражает уровень значимости различий между исследованными показателями у животных с СН и крыс контрольной группы; P` – СН при ГТ по сравнению с контрольными животными при ГТ; P`` – СН при КТ по сравнению с контрольными животными при КТ.

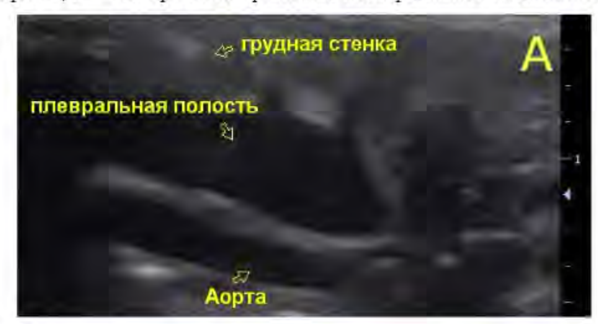




Рис. 29. Гидроторакс (А) и увеличение косого вертикального размера (КВР) левой доли печени (Б) у крысы при тяжелой сердечной недостаточности. Ультразвуковое исследование в В-режиме

Таблица 11

Пороговые дозы пентилентетразола, вызывающие клонико-тонические судороги на разных стадиях прогрессирующей СН

Стадия СН	Доза ПТЗ (мг/кг)	Продолжительность судорог (с)		
		Общая	Клоническая фаза	Тоническая фаза
Контроль	30,07 ± 2,58	9,68 ± 0,72	5,37 ± 0,43	4,31 ± 0,40
КСН	27,97 ± 2,17	12,02 ± 0,77 P < 0,05	6,98 ± 0,59 P < 0,05	5,04 ± 0,42
РСД	22,33 ± 1,83 P < 0,05	14,69 ± 1,33 P < 0,01	8,72 ± 0,83 P < 0,01	5,97 ± 0,55 P < 0,05
ТСД	16,12 ± 1,42 P < 0,01	21,17 ± 2,17 P < 0,001	12, 98 ± 1,27 P < 0,001	8,19 ± 0,91 P < 0,01

Примечание: КСН – компенсированная сердечная недостаточность, РСД – ранняя стадия декомпенсации, ТСД – тяжелая стадия декомпенсации, ПТЗ – пентилентетразол. Изменения судорожной активности при разных стадиях СН сравнивали с уровнем судорожной активности у контрольных животных. Р отражает уровень значимости различий между исследованными показателями у животных с СН и контрольной группы крыс.

Транскраниальная допплерография не выявила изменений ЛСК (Vps и Ved) в базилярной артерии животных с КСН и РСД (табл. 10), что свидетельствует об отсутствии нарушений мозговой циркуляции. Кроме того, адекватная «откликаемость» базилярной артерии животных с КСН на гиперкапническую и компрессионную функциональные нагрузки отражает высокие резервы метаболического и миогенного каскадов ауторегуляции.

Отсутствие уменьшения объемной скорости кровотока в общей сонной и линейной скорости в базилярной артериях при РСД, а также сохранение реактивности на гиперкапнический и компрессионный тесты позволяют исключить уменьшение доставки кислорода к мозгу этих животных. В то же время некоторое снижение (по сравнению с КСН) резерва метаболического каскада ауторегуляции, по-видимому, свидетельствует о перенапряжении систем регуляции в ответ на гиперкапнический тест. Кроме того, увеличение кровотока в ответ на компрессионный тест при РСД, сопровождающееся снижением PI, по-видимому, обусловлено нарушением резистентности сосудистой стенки, что может служить предиктором декомпенсации мозгового кровотока в дальнейшем. В пользу этого свидетельствует выраженное снижение мозгового кровотока, обнаруженное при ТСД.

Дальнейшее усугубление СН приводит не только к прогрессирующему уменьшению фракции выброса, но и к снижению кровотока в общей сонной и базилярной артериях. Так, в бассейне базилярной артерии животных с ТСД происходит снижение Vps, Ved и TAMX, а также увеличение PI на 25% (табл. 10), что ассоциируется с уменьшением ЛСК и повышением циркуляторного сопротивления. Кроме того, функциональные нагрузочные тесты выявили не только ареактивность метаболического каскада ауторегуляции, но и значительное снижение миогенных резервов ауторегуляции.

Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что снижение церебральной гемодинамики ниже критического уровня сопровождается повышением судорожной активности [27]. В связи с этим предстояло выяснить, на какой стадии СН начинает повышаться СА, и всегда ли это связано с гипоксией. Несмотря на отсутствие нарушений гемодинамики в общей сонной и базилярной артериях у животных с КСН и РСД, их СА была разной. Так, у животных с КСН пороговая доза ПТЗ не отличалась от контроля, хотя клоническая фаза при введении этой дозы конвульсанта была на 24% более продолжительной (табл. 11). Последнее может указывать на то, что при судорожном припадке, возникающем на фоне КСН, снижаются возможности антисудорожных механизмов, которые, по данным Г. Н. Крыжановского [84], включаются при судорогах и направлены на ослабление или купирование патологического процесса. У животных с РСД судорожная активность повышается на 26%. При этом продолжительность клонической фазы припадка увеличивается на 62%, а тонической на – 39%.

Таким образом, на ранней стадии сердечной декомпенсации кровоток в общей сонной и базилярной артериях не изменяется, однако судорожная активность животных повышается. Сохранение реактивности на компрессионный тест позволяет полагать, что повышение СА связано не только с циркуляторными нарушениями в мозге. Прогрессирующее усугубление сердечной недостаточности приводит к тяжелой стадии декомпенсации, сопровождающейся снижением кровотока в общей сонной и базилярной артериях, а также увеличением СА. При этом значительно снижены как метаболические, так и миогенные резервы ауторегуляции. Систолическая дисфункция при разных стадиях СН неодинаково сказывается на резервных возможностях ауторегуляции мозговой гемодинамики, что влияет на формирование и усугубление СА.

8.2. Роль моноаминергических механизмов мозга в проявлении судорожной активности при компенсированной и декомпенсированной сердечной недостаточности

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что у значительной части населения высокоразвитых стран наблюдается высокий уровень коморбидности неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний [322]. Нейрокардиологические нарушения связаны с патологическими механизмами, в основе которых лежит рассогласование функционально обусловленных взаимоотношений нервных и кардиологических процессов [382]. Одна из причин такого рассогласования при сердечной недостаточности связана с нарушением мозговой гемодинамики, сопровождающимся ишемией, дефицитом энергетических и пластических ресурсов в мозге. Вместе с тем магнитно-резонансная томография выявила нарушения в мозге и в отсутствие церебральной ишемии при компенсированной СН [390]. Анализ результатов исследований причинно-следственных связей между мозгом и сердцем свидетельствует о том, что в настоящее время нет единых представлений о механизмах, провоцирующих многообразие функционально-метаболических нарушений в ЦНС при прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (ХСН). Понимание таких механизмов важно в связи с тем, что СН относится к наиболее значимым факторам риска нарушения мозговой гемодинамики, сопровождающимся большим количеством неврологических синдромов, в том числе и повышением судорожной активности [341, 396].

Известно, что ХСН чаще всего развивается не мгновенно, а носит постепенно прогрессирующий характер и проходит вначале стадию компенсации, а затем декомпенсации. Поэтому можно предположить, что на каждой стадии формирования сердечной дисфункции степень ассоциированности нарушений с изменениями в мозге будет разной. Важная роль в патогенезе судорожных состояний принадлежит моноаминергическим (МА) механизмам мозга [420]. В связи с этим изучено влияние хронической сердечной недостаточности на пролонгирование судорожной активности и ее связь с моноаминергическими механизмами мозга. Для этого исследовали метаболизм моноаминов мозга у животных с компенсированной и декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, а также влияние прогрессирующей сердечной недостаточности на проявление судорожной активности.

Содержание моноаминов (МА): норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (СТ) и продуктов их дезаминирования – диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), 5-оксииндолилуксусной кислоты

(5-ОИУК) определяли в разных отделах ЦНС с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией. Выделенные отделы мозга взвешивали и замораживали в жидком азоте. При исследовании их гомогенизировали в 20-кратном объеме 0,1 N $HClO_4$, содержащем 0,1% калий метабисульфит и внутренний стандарт – 3,4-дигидроксибензиламин (ДГБА) ("Sigma", USA), его конечное содержание составляло 20 нг/мл. Гомогенаты центрифугировали в течение 10 мин при 4° C и 14 000 g (центрифуга Biofuge Stratos, Германия), а полученный супернатант фильтровали центрифугированием (микроцентрифуга Micro CA-II, США) через микрофильтры Nylon-66 (диаметр пор 0,2 мкм, США) в течение 5 мин при комнатной температуре и 3 000 g. Фильтрат (20 мкл) вводили в ВЭЖХ-систему через инжектор (Rheodyne 7725i), снабженный петлей на 20 мкл. Для фракционирования МА использовали обращеннофазную SiO_2 – C18 хроматографическую колонку (150 × 4,6 мм, размер зерен 3 мкм) фирмы "Beckman" (США) без преколонки. Подвижная фаза: 0,1 М цитратно-фосфатный буфер (pH 3,2), содержащий 0,3 мМ октилсульфата натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 8%-ный ацетонитрил. Рабочие растворы стандартов моноаминов (НА, ДА, СТ, ДОФУК, 5-ОИУК) готовили в концентрации 100 нг/мл. Элюцию анализируемых растворов осуществляли со скоростью 0,7 мл/мин с помощью насоса высокого давления HPP-5001 фирмы "Laboratorni pristroje" (Чехия). Для количественного определения исследованных веществ использовали электрохимический детектор (BAS LC-4b, США). Непосредственно перед анализом и после каждой 15-й пробы в систему вводили смесь стандартов. Содержание эндогенных веществ вычисляли относительно стандартов и выражали в нг/мг ткани. Сбор и обработку хроматографических данных осуществляли с помощью программного обеспечения «МультиХром» версии 1.5 x.

Компенсированную и декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность моделировали у крыс линии Wistar с помощью доксорубицина [66, 89, 99, 100, 489].

Результаты исследования кровотока в легочной артерии животных указывают на то, что после завершения введения доксорубицина функциональные показатели гемодинамики сохраняются на контрольном уровне в течение 15 ± 1,27 суток (сердечный выброс – 216 ± 18,71 мл/мин, в контроле – 190 ± 16,06 мл/мин; ударный объем – 0,602 ± 0,047 мл, в контроле – 0,664 ± 0,043 мл). В это время поддержание адекватного минутного объема кровообращения происходило за счет увеличения ($P < 0,05$) частоты сердечных сокращений на 26% (359 ± 27,64 уд./мин, в контроле – 286 ± 17,73 уд./мин). Через 27 суток у 98% животных

формируется ДСН, при этом наблюдается устойчивое снижение (на 36%) сердечного выброса (122 ± 10,37, P < 0,01), обусловленное уменьшением фракции выброса левого желудочка. Кроме того, в этот период выявлена жидкость в перикарде, плевральной и брюшной полостях, что является клиническим подтверждением ДСН. Все это сопровождалось снижением (на 25%) усредненной по времени максимальной скорости кровотока в базилярной артерии (25,2 ± 1,66 см/с, в контроле – 33,8 ± 2,52 см/с, P < 0,05). Поэтому для исследований МА в мозге брали животных через 12 суток (компенсированная сердечная недостаточность – КСН) и 35 суток (декомпенсированная сердечная недостаточность – ДСН) после завершения введения доксорубицина.

В отдельной серии исследований у животных с КСН и ДСН определяли порог ПТЗ-индуцированной судорожной активности. Представленные в таблице 12 результаты свидетельствуют о том, что пороговая доза пентилентетразола, вызывающая клонико-тонические судороги у животных с КСН, статистически достоверно не отличалась от контроля, хотя имела тенденцию к снижению. При этом общая продолжительность судорожного припадка не изменялась, однако изменялась его структура, т.е. увеличивалась на 42% (P < 0,01) длительность клонической фазы судорог, тогда как продолжительность тонической фазы не отличалась от контроля.

У животных с ДСН судорожная активность значительно повышалась, о чем свидетельствует снижение (относительно контроля) на 37% (P < 0,01) пороговой дозы коразола, вызывающей клонико-тонические судороги. Кроме того, увеличивались (относительно контроля) общая продолжительность судорожного припадка, а также его клоническая и тоническая фазы на 58%, 72% и 43% соответственно.

Таблица 12

Пороговые дозы пентилентетразола (мг/кг), вызывающие клонико-тонические судороги при компенсированной и декомпенсированной сердечной недостаточности

Воздействие	Доза ПТЗ	Продолжительность судорог (с)		
		Общая	Клоническая фаза	Тоническая фаза
Контроль	28,94 ± 2,45	11,96 ± 1,04	6,19 ± 0,39	5,77 ± 0,45
КСН	26,17 ± 2,10	15,42 ± 1,28	8,78 ± 0,62 P < 0,01	6,64 ± 0,57
ДСН	18,27 ± 1,67 P < 0,01	18,93 ± 1,55 P < 0,01	10,68 ± 1,02 P < 0,01	8,25 ± 0,58 P < 0,01

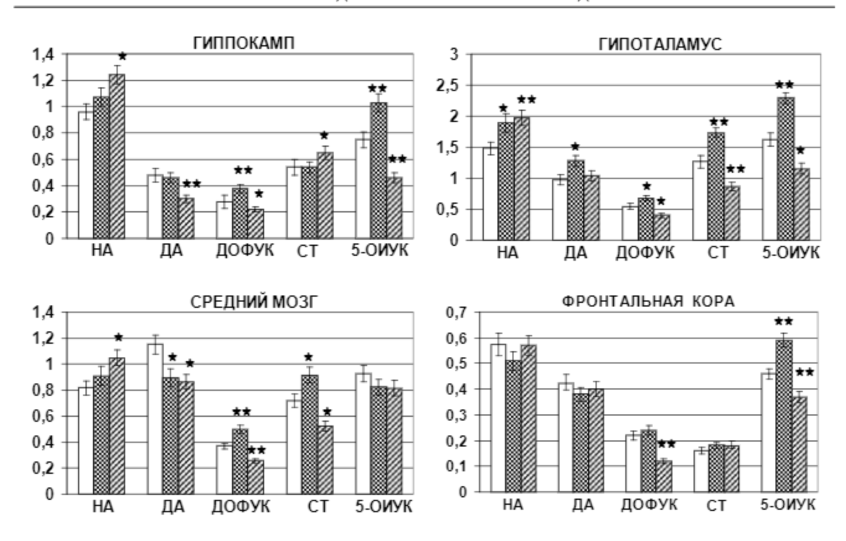


Рис. 30. Содержание моноаминов (нг/мг ткани) в разных отделах мозга при компенсированной и декомпенсированной сердечной недостаточности. ☐ – контроль, ▩ – КСН, ▨ – ДСН.
* – P < 0,05; ** – P < 0,01

Анализ результатов исследования метаболизма МА у животных с разной судорожной активностью на фоне КСН и ДСН выявил ряд особенностей. Установлено, что изменения содержания МА и их метаболитов в исследованных отделах мозга имели регионально-специфический характер и зависели от стадии СН (рис. 30). Так, при КСН содержание НА и ДА в гиппокампе не изменялось, тогда как уровень ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА увеличивались относительно контроля на 36% и 42% (P < 0,01) соответственно. В гипоталамусе происходило увеличение НА, ДА и ДОФУК на 28%, 31% и 24% соответственно. При исследовании метаболизма СТ в гиппокампе выявили увеличение (на 37%) только продукта его деградации (5-ОИУК), а в гипоталамусе статистически достоверно увеличивалось содержание СТ и 5-ОИУК. Анализ соотношения ДОФУК/ДА в среднем мозге, а также 5-ОИУК/СТ в коре показал, что при КСН значительно увеличен метаболизм ДА и СТ. Обнаруженное повышение уровня МА и их метаболитов в исследованных отделах мозга дает основание полагать, что при КСН происходит увеличение активности МА-ергических механизмов.

Иной характер изменений обнаружен при ДСН. Увеличение содержания НА (на 29%) в гиппокампе сопровождалось значительным

снижением уровня ДА и ДОФУК на 37% и 22% соответственно. Похожий характер сдвигов обнаружен и в среднем мозге. В гипоталамусе содержание ДА не изменялось, однако уровень ДОФУК уменьшался (на 27%), а НА – увеличивался (на 33%). Считается, что ДОФУК образуется в основном из вновь синтезируемого и вновь захваченного терминалями ДА. Поэтому снижение отношения ДОФУК/ДА, обнаруженное в исследованных отделах мозга, может отражать снижение активности ДА-ергической системы при ДСН.

Исследование содержания СТ и 5-ОИУК у животных с ДСН выявило в основном снижение его метаболизма в исследованных отделах мозга. Так, если в гиппокампе уровень СТ превышал контрольный (на 20%), то в гипоталамусе и среднем мозге он был ниже на 32% и 27% соответственно. При этом содержание 5-ОИУК в гиппокампе, гипоталамусе и коре было значительно меньше контроля. Известно, что снижение функциональной активности ДА- и СТ-ергической систем повышает чувствительность мозга к конвульсантам. В связи с этим можно полагать, что выявленное повышение судорожной активности у животных с ДСН может быть обусловлено снижением метаболической активности ДА и СТ.

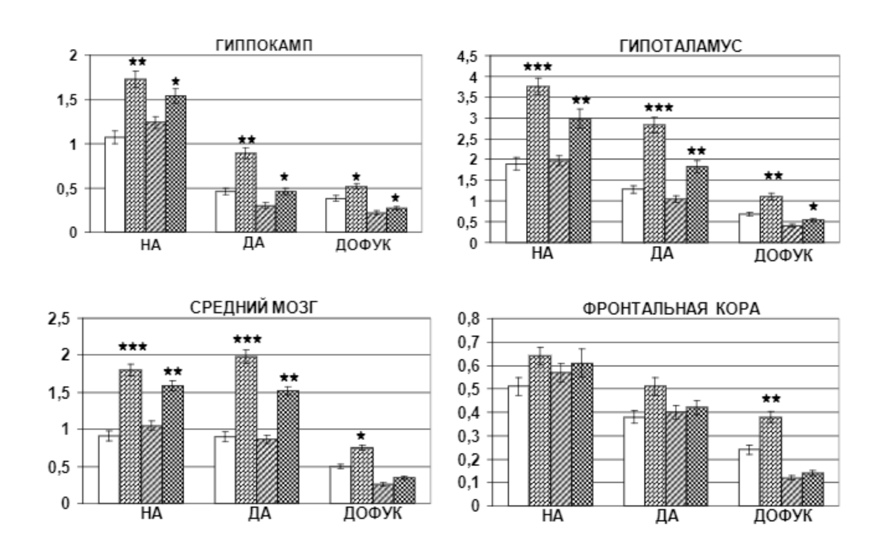


Рис. 31. Изменение содержание моноаминов (нг/мг ткани) в разных отделах мозга при введении L-ДОФА животным с компенсированной и декомпенсированной сердечной недостаточностью. □ – КСН, – КСН + L-ДОФА, – ДСН , – ДСН + L-ДОФА. * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

Для выяснения этого вопроса изучили моноаминсинтезирующие возможности в ЦНС при компенсированной и декомпенсированной СН. С этой целью животным с КСН и ДСН вводили внутрибрюшинно предшественники синтеза дофамина и серотонина (Мадопар-125 и 5-окситриптофан).

Мадопар-125 фирмы "Hoffmann-La Roche" (Швейцария) содержит L-ДОФА, предшественник синтеза ДА, и бенсеразид, ингибитор периферического декарбоксилирования L-ДОФА. Бенсеразид не токсичен и даже в больших дозах не проходит ГЭБ. Мадовар-125 вводили в дозе 25 мг/кг (по L-ДОФА) за 1,5 ч до забоя. 5-окситриптофан (5-ОТФ, Serva, ФРГ) вводили в дозе 20 мг/кг за 2 ч до забоя. Контрольным животным вводили соответствующие объемы физраствора.

Оказалось, что L-ДОФА, введенный на фоне КСН и ДСН, приводит к увеличению НА и ДА по сравнению с животными, имевшими соответствующую стадию СН до введения препарата (рис. 31). Однако параметры увеличения у животных с КСН и ДСН были разными. Так, введение L-ДОФА крысам с КСН сопровождается увеличением НА и ДА в среднем мозге на 98% и 121%, а в гипоталамусе на 89% и 137%, тогда как у животных с ДСН увеличение составляло соответственно в среднем мозге 51% и 76%, а в гипоталамусе 47% и 89%. Аналогичные различия выявлены и в гиппокампе. В коре статистически достоверной разницы изменений НА и ДА не обнаружено, хотя после введения L-ДОФА у животных с КСН наблюдалась тенденция к увеличению НА и ДА на фоне увеличения ($P < 0,01$) содержания ДОФУК.

Введение 5-ОТФ животным с КСН и ДСН сопровождается увеличением содержания СТ в среднем мозге (на 74% и 41%) по сравнению с крысами, имевшими соответствующие стадии СН до введения препарата (рис. 32).

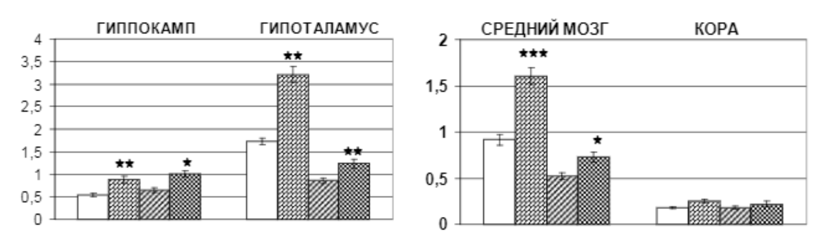


Рис. 32. Изменение содержания серотонина (нг/мг ткани) в разных отделах мозга при введении 5-ОТФ животным с компенсированной и декомпенсированной сердечной недостаточностью. □ – КСН, ▩ – КСН + 5-ОТФ, ▨ – ДСН, ▩ – ДСН + 5-ОТФ. * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$

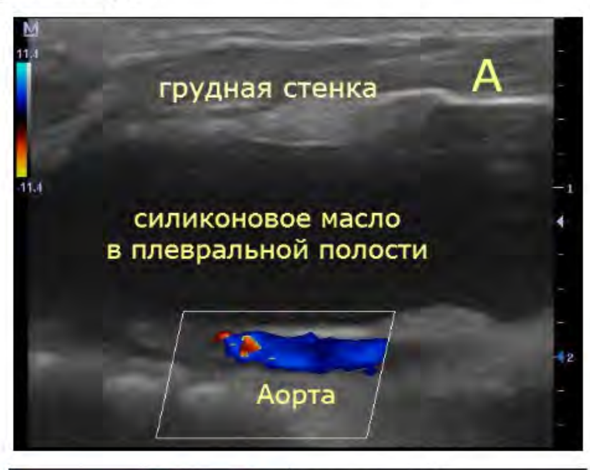
В гипоталамусе введение предшественника синтеза СТ крысам с КСН приводит к увеличению содержания СТ на 85%, а с ДСН – на 57%. Причем различия между этими изменениями были статистически достоверными (Р < 0,01). Однако в гиппокампе и коре различий при КСН и ДСН не обнаружено.

Таким образом, при компенсированной и декомпенсированной стадиях СН проявляется разная сопряженность изменений в мозге с кардиогенными нарушениями. При КСН изменения в мозге могут быть обусловлены напряжением центральных механизмов вегетативной регуляции компенсаторных функций сердца, обеспечивающих нормальную церебральную гемодинамику. Прогрессирующая СН приводит к длительному перенапряжению и постепенному истощению этих механизмов, что проявляется в снижении метаболических возможностей МА-ергических систем мозга при ДСН. Подтверждением этому служат результаты исследований с функционально-нагрузочным тестом. Введение предшественников синтеза ДА и СТ показало, что МА-синтезирующие возможности мозга при КСН и ДСН разные. Снижение возможностей МА-ергических систем, обнаруженное при ДСН, может привести к необратимому рассогласованию функций центральных и вегетативных механизмов, обеспечивающих регуляцию сердечной деятельности.

8.3. Влияние хронической сердечной недостаточности на пролонгирование судорожной активности и ее связь с медиаторными механизмами мозга

Для объективной оценки влияния хронической сердечной недостаточности на пролонгирование судорожной активности и выяснения ее связи с моноаминергическими механизмами мозга изучена другая модель ХСН. Хроническую сердечную недостаточность моделировали у крыс линии Wistar методом дробного дозированного олеоторакса (рис. 33 А), позволяющего создавать СН разной степени тяжести у мелких лабораторных животных (крыс) [116, 169]. Для этого в каждую плевральную полость дробно вводили силиконовое масло, что приводило к повышению давления в легочной артерии с последующим развитием ХСН. Первое введение масла осуществляли в дозе по 1,5 мл/100 г массы крысы, второе – через месяц по 1 мл/100 г. Плевральные пункции проводили под общей анестезией тиопенталом натрия (в/б введение 1%-ного раствора тиопентала натрия 15–20 мг/кг).

Физиологические исследования гемодинамики у животных с ХСН [169] показали, что увеличение внутриплеврального давления приводит к сдавливанию легочных сосудов и повышению давления в легочной артерии. Все это усиливает нагрузку на правые отделы сердца и формирует в последующем хроническую правожелудочковую недостаточность. Тяжесть СН оценивали с помощью ЭхоКГ (рис. 33 Б). Морфологические исследования также выявляли характерные для ХСН изменения. Сердце было шаровидной формы, увеличено в размерах, наблюдалась гипертрофия миокарда.



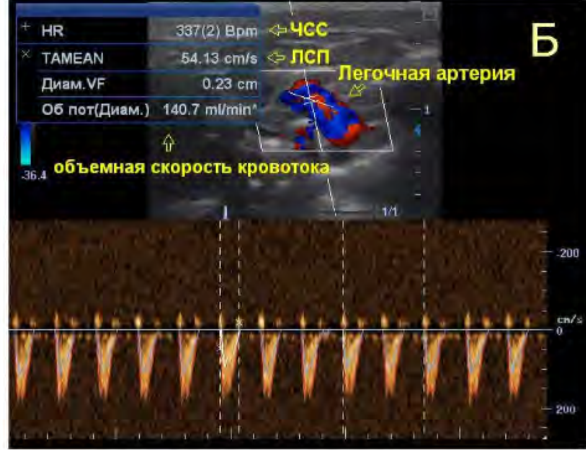


Рис. 33. Олеоторакс (А), сердечный выброс у крыс с тяжелой сердечной недостаточностью (Б). УЗИ исследование плевральной полости и триплексное сканирование легочной артерии

После возникновения ХСН у животных вызывали клонико-тонические судороги. Одна из задач исследования заключалась в изучении продолжительности сохранения повышенной судорожной активности мозга, возникающей после однократных судорог у крыс с ХСН и без сердечной патологии. Для этого у животных обеих групп через 48 ч после первого судорожного припадка определяли пороговую дозу ПТЗ, при которой появляются клонико-тонические судороги. Животных, предназначенных для исследования в ЦНС моноаминов, декапитировали через 48 ч после судорог.

Результаты свидетельствуют о том, что судорожная активность животных с ХСН и контрольных крыс статистически достоверно не различается (табл. 13). Не обнаружено изменений судорожного порога через 48 ч после однократного судорожного припадка у крыс без сердечной патологии. Однако если судорожный припадок возникал у крыс с ХСН, то постсудорожный период сопровождался статистически достоверным повышением судорожной активности через 48 ч, при этом 4 крысы погибли.

Таблица 13

Пороговые дозы пентилентетразола (мг/кг), вызывающие клонико-тонические судороги у животных с ХСН и без кардиальной патологии

Воздействие	Доза пентилентетразола	Длительность судорог (с)	
		Клоническая фаза	Тоническая фаза
Контроль	29,75 ± 2,01	7,27 ± 0,58	4,87 ± 0,40
Через 48 ч после судорог	33,67 ± 2,78	5,33 ± 0,42 $P < 0{,}05$	2,17 ± 0,29 $P < 0{,}01$
ХСН	25,08 ± 1,98	9,52 ± 0,73 $P < 0{,}05$	6,97 ± 0,61 $P < 0{,}05$
Через 48 ч после судорог на фоне ХСН	21,12 ± 1,52 $P < 0{,}01$	12,89 ± 1,19 $P < 0{,}01$	10,58 ± 1,28 $P < 0{,}01$

Неоднозначные результаты получены при анализе структуры судорожного припадка. Несмотря на то, что пороговые дозы ПТЗ через 48 ч после судорог и при ХСН не отличались от контроля, длительность клонических и тонических фаз у животных этих групп была разной. Так, у крыс первой группы она меньше контроля (на 27 и 55%

соответственно), а у второй больше на 30 и 43% (P < 0,05). Особенно выраженное увеличение (P < 0,01) продолжительности клонической и тонической фаз (на 77 и 117% соответственно) происходит у крыс, которые испытывали судорожный припадок на фоне ХСН.

Анализ изменений содержания моноаминов и их метаболитов (рис. 34) в разных отделах ЦНС выявил три основных момента, требующих дальнейшего обсуждения. Во-первых, через 48 ч после судорог содержание ДА и СТ, а также их метаболитов в некоторых отделах мозга изменяется, тогда как содержание НА не отличается от контрольного уровня. Так, увеличение содержания ДА обнаружено в среднем мозге, тогда как во фронтальной коре увеличивались как ДА, так и его метаболит – ДОФУК. Кроме того, изменение содержания СТ выявлено только в гипоталамусе и гиппокампе, причем его увеличение в гиппокампе сопровождается увеличением уровня 5-ОИУК. Таким образом, повышение уровня МА и их метаболитов в ряде отделов мозга через 48 ч после судорог дает основание полагать о характерном увеличении активности в них МА-ергических механизмов. По-видимому, этим можно объяснить то, что судорожные пороги у животных этой группы и у контрольных крыс не отличались.

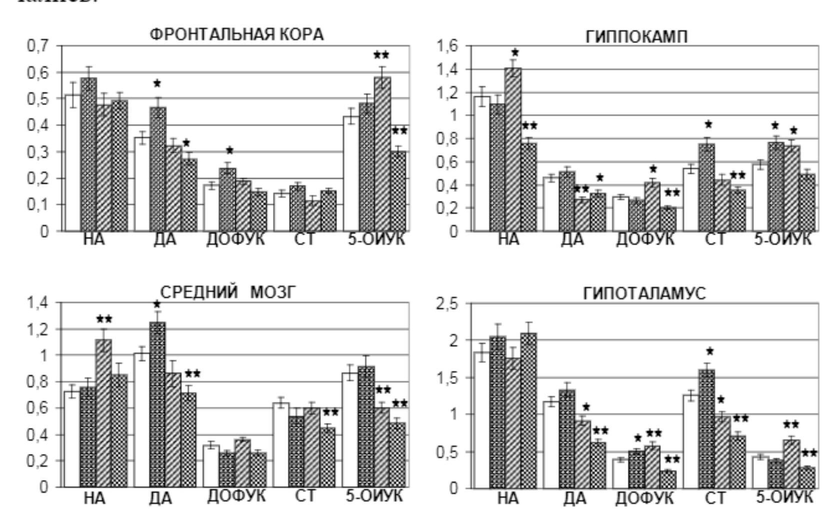


Рис. 34. Содержание моноаминов (нг/мг ткани) в разных отделах мозга после судорог у крыс с ХСН. ☐ – контроль, ▦ – через 48 ч после судорожного припадка, ▨ – ХСН, ▩ – через 48 ч после судорожного припадка на фоне ХСН. * – P < 0,05; ** – P < 0,01

Во-вторых, обращает на себя внимание тот факт, что при ХСН происходит статистически достоверное увеличение содержания НА в гиппокампе и среднем мозге, однако в гипоталамусе и гиппокампе выявлено снижение содержания ДА, сопровождающееся увеличением ДОФУК. Причиной дефицита ДА, вероятно, является снижение синтеза и/или усиление его дезаминирования. Следствием этого стало увеличение отношения ДОФУК/ДА. Аналогичный характер сдвигов обнаружен при исследовании метаболизма СТ в гипоталамусе, где снижение его содержания сопровождается увеличением 5-ОИУК, а также индекса 5-ОИУК/СТ. В коре и гиппокампе уровень СТ не отличался от контроля, однако содержание 5-ОИУК и отношение 5-ОИУК/СТ были статистически достоверно выше.

В-третьих, судорожный припадок у крыс с ХСН приводит к выраженным изменениям метаболизма моноаминов в большинстве отделов мозга, которые сохраняются через 48 ч после судорог, что, по-видимому, определяет повышение судорожной активности, выявленное у животных данной группы. Постсудорожный период на фоне ХСН сопровождается снижением содержания НА в гиппокампе, а также ДА и СТ в большинстве исследованных отделов мозга. Причем в гиппокампе и гипоталамусе снижается не только уровень ДА, но и ДОФУК. Считается, что ДОФУК образуется в основном из вновь синтезируемого и вновь захваченного терминалями ДА. Поэтому снижение содержания ДОФУК, обнаруженное в исследованных отделах мозга, может отражать снижение активности ДА-ергических структур ЦНС. Следует отметить, что постсудорожное содержание ДА во всех исследованных отделах мозга у крыс с ХСН было статистически достоверно ниже ($P < 0,01$), чем у животных, имевших ХСН без судорог. Приведенные выше изменения метаболизма катехоламинов в ЦНС после судорог у животных с ХСН сопровождаются снижением содержания СТ и/или 5-ОИУК.

Обнаруженное в наших исследованиях снижение судорожного порога на фоне уменьшения содержания НА и ДА в ЦНС согласуется с данными литературы. Ранее было установлено, что снижение уровня НА и ДА в мозге, обнаруженное после разрушения КА проекций с помощью 6-оксидофамина, приводит к значительному повышению судорожной активности крыс и тяжести постсудорожных осложнений [64]. В свою очередь, повышение судорожной активности мозга может усиливать сердечную недостаточность [396, 531]. Нередко это приводит к формированию порочного круга. Суть его заключается в том, что кардиогенные нарушения церебральной гемодинамики, обуслов-

ленные прогрессирующей сердечной недостаточностью, приводят к ишемическим явлениям в мозге, провоцирующим судорожную активность. Последняя является патогенетической основой нарушений нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности, усугубляющей сердечную недостаточность.

Результаты исследований свидетельствуют о влиянии ХСН на содержание моноаминов и их метаболитов в разных отделах мозга. Следует учитывать, что при постепенно развивающейся сердечной недостаточности в сердце и мозге формируются компенсаторные процессы, которые направлены на поддержание нормальной церебральной гемодинамики. Увеличение содержания НА, обнаруженное в гиппокампе и среднем мозге, у животных с ХСН соответствует результатам исследований, проведенных ранее. В них установлено, что при функциональных напряжениях наиболее выраженные компенсаторные гемодинамические реакции всегда сопровождаются усиленным норадренергическим ответом в разных отделах мозга [183]. Кроме того, известно, что важнейшим компенсаторным фактором, определяющим формирование характерных для сердечной недостаточности изменений гемодинамики, является активация симпатико-адреналовой системы и повышение концентрации катехоламинов.

Полученные результаты отражают роль медиаторных механизмов в реализации компенсаторных перестроек в мозге при ХСН. Так, статистически достоверное увеличение индексов ДОФУК/ДА и 5-ОИУК/СТ в большинстве исследованных отделов мозга свидетельствует о повышении активности ДА- и СТ-ергических систем, что, вероятно, связано с высокой функциональной нагрузкой, испытываемой этими структурами при формировании церебральных компенсаторных процессов. Поэтому изменение метаболизма МА при ХСН дает основание полагать, что активность МА-ергических систем может быть фактором не только способствующим, но и лимитирующим реализацию компенсаторных возможностей при ХСН. Последнее наблюдали у животных с ХСН, перенесших судорожный припадок.

Нейрохимические исследования позволили сопоставить судорожную активность и метаболизм МА в ЦНС через 48 ч после ПТЗ-индуцированных судорог у животных с ХСН и без сердечной патологии. Результаты выявили разные изменения моноаминов. Постиктальный период у крыс без сердечной патологии в основном характеризуется активацией ДА- и СТ-ергических систем, о чем свидетельствует увеличение содержания ДА и СТ, а также их метаболитов в большинстве исследованных отделов мозга. Высокая активность МА-ергических

систем, обнаруженная через 48 ч после судорог, по-видимому, связана с постсудорожными восстановительными перестройками в ЦНС. Этим в значительной степени обусловлено отсутствие у животных данной группы повышенной судорожной активности и снижение продолжительности клонической и тонической фаз судорожного припадка (табл. 13). Полученные результаты хорошо согласуются с данными других авторов, обнаруживших, что увеличение доступного мозгового серотонина оказывает антиэпилептическое действие, а активация серотонинергических механизмов уменьшает частоту судорожных припадков и способствует восстановлению после судорог [380].

При анализе дальнейших результатов следует отметить тот факт, что в исследованных отделах мозга животных двух групп (после судорожного припадка и при ХСН) имели место особенности метаболизма МА, но в обоих случаях в основном происходило повышение активности ДА- и СТ-ергической систем. Однако постсудорожный период на фоне ХСН сопровождается снижением содержания ДА, СТ и их метаболитов в большинстве структур ЦНС. Такой характер изменений отражает функциональную недостаточность ДА- и СТ-ергической систем, обусловленную некоторым несоответствием между повышенными функциональными потребностями мозга в МА и возможностями МА-синтезирующих структур. Поэтому метаболизм МА перестраивается так, что интенсивность их разрушений снижается, вследствие чего предотвращается уменьшение содержания этих нейротрансмиттеров ниже определенного уровня. Полученные результаты дают основание предположить, что постсудорожный период на фоне ХСН характеризуется снижением аминергического тонуса в исследованных отделах мозга, что может служить патогенетической основой для возникновения повышенной судорожной реактивности, которую мы наблюдали у животных этой группы. Последнее также могло быть обусловлено значительным снижением соотношения ДА/НА в большинстве отделов мозга, свидетельствующим о дисбалансе функциональной активности катехоламинергических систем. У животных без сердечной патологии таких изменений в постсудорожный период не обнаружено.

В настоящее время нет единого мнения об антисудорожных механизмах, снижающих судорожную активность мозга [84]. Исследованиями, проведенными ранее, обнаружено, что у животных без кардиальной патологии в постиктальный период судорожная активность снижается и иногда сохраняется несколько недель. В наших исследованиях у животных без ХСН через 48 ч после припадка также не

обнаружено изменения СА. Однако постсудорожный период на фоне ХСН сопровождается повышением судорожной активности. При этом значительно увеличивается ($P < 0,01$) длительность клонической и тонической фаз судорог (табл. 13). Возможно, это связано с тем, что ХСН лимитирует реализацию антисудорожных механизмов.

Полученные результаты указывают на то, что активность МА-ергических систем влияет на реализацию компенсаторных процессов при ХСН, а ее нарушение, возникающее при судорожных состояниях на фоне сердечной патологии, приводит к недостаточности компенсаторно-восстановительных возможностей и пролонгированию постсудорожных нарушений в ЦНС, провоцирующих повышение судорожной активности. Кроме того, учитывая стрессогенный характер судорожного припадка, а также то, что ДА- и СТ-ергическая системы являются стресс-лимитирующими [110, 111], можно полагать, что снижение их активности при судорожной реакции на фоне ХСН лимитирует функциональные возможности антистрессовых механизмов, вызывая дисбаланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. Это дает основание предположить, что сочетание двух взаимообусловленных патологий (ХСН и судорог) опосредует повышенную стрессовую уязвимость мозга вследствие «деформации» защитных стресс-лимитирующих механизмов. Согласно данным ряда авторов [336, 383, 442], животные со сниженным содержанием серотонина в гиппокампе и гипоталамусе, а также низкой активностью СТ-ергической системы в этих и других структурах мозга оказываются значительно более уязвимыми от стресса. При этом в некоторых отделах ЦНС существенно уменьшается плотность 5-НТ 1А-рецепторов [245].

Таким образом, анализ результатов исследований выявил особенности изменений МА-ергических систем ЦНС после судорог, происходящих на фоне ХСН, и характер проявления судорожной активности у экспериментальных животных в постсудорожный период. Полученные результаты позволяют утверждать, что судорожный припадок у крыс с ХСН оказывает более пролонгированное травмирующее действие на мозг, чем у животных без патологии сердца. Поэтому изучение нейрохимических и нейрофизиологических основ проявления судорожной реакции на фоне сердечной недостаточности имеет значение не только для теории современной нейробиологии, но и открывает перспективу для поиска новых эффективных способов антисудорожной коррекции, позволяющих снизить или предотвратить постиктальные повреждения мозга при нейрокардиологических синдромах.

8.4. Циркадные изменения структуры сердечного ритма при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность является одной из наиболее тяжелых форм кардиальных нарушений, при которой периодически возникает обострение болезни. Поскольку в течение суток ССС имеет индивидуальную ритмичность [211, 366], то понимание основных физиологических закономерностей и причин периодического усугубления в течение суток нарушений функций сердца при ХСН имеет принципиальное значение для эффективного лечения больных с кардиоцеребральным синдромом. Не менее важно знать периоды, когда сердце оказывается наиболее уязвимым и поэтому особенно необходима соответствующая терапия. С этой целью изучены суточные изменения структуры сердечного ритма при декомпенсированной ХСН и определены функционально наиболее неблагоприятные периоды, в течение которых повышается риск возникновения внезапной сердечной смерти.

Для исследований использовали доксорубицин-индуцированную модель сердечной недостаточности. Стадии формирующейся СН определяли с помощью ЭхоКГ. Запись видео-ЭКГ проводили у свободно перемещающихся животных в режиме online с помощью беспроводной телеметрической системы ML880B106 фирмы “ADInstruments” (Австралия). Обработку ЭКГ интервалов, а также временной, геометрический и спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) осуществляли с помощью программы LabChart 7.

У животных опытной группы структуру циркадного ритма изучали через 35 суток после завершения введения доксорубицина. В этот период у всех крыс наблюдали выраженную ДСН, клиническим подтверждением которой является наличие жидкости в перикарде, плевральной и брюшной полостях.

Исследование 24-часовой динамики изменений общей мощности спектра свидетельствует о том, что у животных с ДСН средняя мощность спектра ВСР за сутки на 20% меньше ($P < 0,05$), чем у контроля. Однако статистически достоверные снижения TP и SDNN у этих животных происходят ночью (0–4 ч), утром (8–12 ч) и вечером (16–20 ч) (рис. 35). Причем ночью и утром вегетативный баланс сдвигается в сторону увеличения симпатических влияний на сердце и снижения парасимпатических, тогда как вечером симпато-вагальный индекс был ниже контрольной величины.

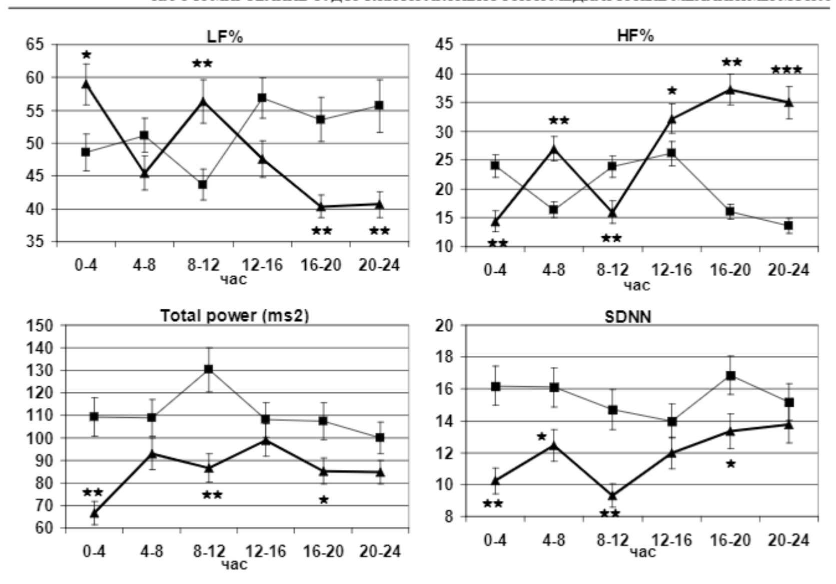


Рис. 35. Суточная динамика изменения показателей вариабельности сердечного ритма у животных с ДСН. ■ – Контроль, ▲ – ХСН. * – Р < 0,05; ** – Р < 0,01; *** – Р < 0,001

Таблица 14

Динамика изменения показателей расчетных индексов при спектральном анализе циркадного ритма у животных с ХСН в течение 24 ч

Время суток (ч)		LF/HF	IC	LFnu	HFnu
0–4	Контроль	2,03 ± 0,27	3,16 ± 0,39	68,4 ± 5,61	33,5 ± 3,52
	ХСН	4,24 ± 0,43**	6,27 ± 0,58**	80,4 ± 6,19	18,7 ± 1,55**
4–8	Контроль	3,14 ± 0,29	5,16 ± 0,55	74,5 ± 6,77	23,8 ± 2,87
	ХСН	1,74 ± 0,16**	2,81 ± 0,21**	63,5 ± 5,22	36,7 ± 4,29*
8–12	Контроль	1,78 ± 0,18	3,14 ± 0,31	64,8 ± 4,54	36,4 ± 2,87
	ХСН	3,61 ± 0,34**	5,40 ± 0,48**	76,2 ± 5,54	21,7 ± 1,81**
12–16	Контроль	2,14 ± 0,18	2,75 ± 0,23	68,5 ± 5,77	32,1 ± 2,92
	ХСН	1,51 ± 0,12*	2,15 ± 0,17	59,5 ± 4/56	39,7 ± 3,01
16–20	Контроль	3,22 ± 0,39	5,07 ± 0,57	76,5 ± 5,79	23,7 ± 3,01
	ХСН	1,10 ± 0,15***	1,72 ± 0,21***	52,2 ± 4,12**	47,6 ± 4,91**
20–24	Контроль	4,02 ± 0,39	6,26 ± 0,71	80,7 ± 6,85	19,7 ± 3,30
	ХСН	1,15 ± 0,23***	1,87 ± 0,22***	53,3 ± 4,84**	46,6 ± 5,82**

Примечание: * Р < 0,05; ** Р < 0,01; *** Р < 0,001.

Согласно общепринятому мнению [130], вегетативный статус организма в значительной мере определяется вкладом каждого из трех функциональных показателей (HF, LF, VLF) в формирование общей вариабельности сердечного ритма с учетом мощности каждого из этих спектров. Анализ 24-часовой динамики изменений ВСР у животных с ДСН выявил значительные различия симпато-вагального индекса у животных опытной и контрольной групп (табл. 14). У крыс с ДСН среднее значение индекса LF/HF за 24 ч на 18% меньше ($P < 0,05$), чем у контрольных. Однако такой характер изменений не сохранялся в течение суток. Напротив, у животных с ДСН ночью (0–4 ч) и утром (8–12 ч) происходило выраженное увеличение симпато-вагального индекса на 109% и 103% соответственно, свидетельствующее о преобладающем симпатическом влиянии на сердце. Поскольку критерием оценки симпатических влияний на сердечный ритм считается активность LF-волн, то статистически достоверное увеличение LF% ночью и утром может служить подтверждением данного заключения (рис. 35). В остальные периоды уровень LF% был в основном ниже контроля.

Диаметрально противоположными оказались изменения показателей, отражающих активность парасимпатической системы. Обращает на себя внимание статистически достоверное уменьшение HFnu (ночью – на 44%, а утром – на 40%) и HF% (ночью – на 40%, а утром – на 32%), свидетельствующее о снижении уровня активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. В остальные периоды времени эти показатели статистически достоверно превышают контрольный уровень. Кроме того, увеличение индекса LF/HF ночью и утром сопровождается увеличением индекса централизации на 98% и 72%, хотя средняя величина IC за 24 ч у животных с ДСН была ниже, чем у контроля, на 21% ($P < 0,05$).

Полученные результаты позволяют предположить, что у животных с ДСН в течение суток преобладают разные механизмы нейровегетативной регуляции сердечного ритма, которые в значительной мере предопределяют не только циркадную динамику функционального проявления данной патологии, но и возникновение жизнеугрожающих ситуаций. Спектральный анализ вариабельности ритма свидетельствует о том, что ночью и утром происходит повышение тонуса симпатических влияний на сердце и снижение парасимпатических, при этом центральный контур регуляции преобладает над автономным. В остальные исследованные периоды происходит обратное. Кроме того, у животных с ДСН в течение всех исследованных

периодов выявлено выраженное увеличение интервалов TpeakTend и в большинстве случаев QTc (табл. 15). Хорошо известно, что увеличение этих интервалов является предиктором возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [254, 342]. Причем в течение 24-часового мониторинга количество интервалов QTc свыше 220 мс увеличивалось в несколько раз, а в период 0–4 ч более чем в 35 раз. Наиболее значительное увеличение (на 128%) интервала TpeakTend происходит в период 8–12 ч. Все это свидетельствует об очень высоком риске возникновения фатальных желудочковых аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти. Обнаруженные изменения в значительной мере связаны с дисбалансом нейровегетативной регуляции функционального состояния сердца. Анализ депрессии сегмента ST при ДСН позволил исключить преходящие ишемические повреждения. Не было выявлено нарушений проводимости в предсердиях и желудочках, о чем свидетельствует нормальная длительность интервалов PR, QRS и зубца P.

Таблица 15

Динамика изменения показателей ЭКГ у животных с ДСН в течение 24 ч

Время суток (ч)		ЧСС (уд/мин)	Интервал QTc (мс)	Количество интервалов QTc > 220 мс (%)	Интервал TpeakTend (мс)
0–4	Контроль	293 ± 28,4	115 ± 10,0	0,41 ± 0,05	19,5 ± 1,77
	ХСН	289 ± 25,7	154 ± 13,4*	14,6 ± 1,33***	34,5 ± 2,96**
4–8	Контроль	295 ± 31,1	137 ± 14,1	0,92 ± 0,09	15,9 ± 1,99
	ХСН	282 ± 21,9	159 ± 15,3	3,26 ± 0,33***	31,3 ± 2,57***
8–12	Контроль	307 ± 23,7	129 ± 11,8	0,14 ± 0,02	17,4 ± 1,65
	ХСН	302 ± 26,4	175 ± 15,5*	1,1 ± 0,09***	39,7 ± 4,01***
12–16	Контроль	304 ± 28,8	131 ± 9,63	1,09 ± 0,09	18,6 ± 2,07
	ХСН	317 ± 23,3	169 ± 13,6*	4,86 ± 0,37***	37,1 ± 3,26***
16–20	Контроль	387 ± 34,3	137 ± 12,8	1,01 ± 0,12	20,6 ± 1,80
	ХСН	295 ± 20,7*	163 ± 12,5	5,71 ± 0,49***	34,5 ± 3,07**
20–24	Контроль	392 ± 35,6	123 ± 9,1	0,70 ± 0,06	16,8 ± 1,63
	ХСН	277 ± 22,8*	156 ± 11,2*	2,65 ± 0,2***	30,7 ± 2,67**

Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001.

Таким образом, в течение суток у животных с ДСН и контрольных крыс преобладают разные механизмы регуляции сердечного ритма. Снижение мощности спектра ночью и утром у животных первой группы сопровождается сдвигом вегетативного баланса в сторону

увеличения симпатических влияний на сердце, тогда как вечером – снижением симпато-вагального индекса. Это свидетельствует о том, что усугубление дисфункции нейровегетативных механизмов регуляции имеет циркадную динамику. Кроме того, многократное увеличение количества интервалов QTc свыше 220 мс, а также TpeakTend, наиболее выраженное ночью и утром у животных с ДСН, отражает максимально высокий риск возникновения фатальных желудочковых аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти.

Полученные результаты согласуются с современной нейрогуморальной концепцией патогенеза ХСН [108, 127], заключающейся в том, что ведущим звеном в прогрессировании ХСН является длительная гиперактивация различных звеньев нейрогормональной системы. Поэтому можно полагать, что терапевтическая блокада симпатоадреналовых механизмов при ДСН наиболее эффективна в том случае, если она сбалансирована с индивидуальной циркадностью вегетативного статуса, когда пик активности препаратов, осуществляющих такую блокаду, соответствует периодам критического повышения симпатической активности.

9. СУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

9.1. Влияние функциональных возможностей сердца и постинсультной судорожной активности на гемодинамику и регуляцию сердечного ритма

Острое нарушение церебральной гемодинамики нередко провоцирует сложный комплекс нарушений, в том числе судорожный синдром и вегето-висцеральные дисфункции [232, 249, 358, 361], что значительно усугубляет состояние пациентов после ишемического инсульта (ИИ) [325, 539, 541]. Вегетативный дисбаланс регуляции функций сердца, индуцированный ИИ, является одной из основных причин смерти, даже если церебральная патология после ее лечения не проявляется [56, 143, 145, 171, 172, 275, 325]. Несмотря на всесторонние исследования состояния ЦНС после ишемического инсульта, во многом не изучено влияние повышения судорожной активности мозга, возникающее в постинсультный период, на кардиальные нарушения, а также их зависимость от функциональных возможностей сердца. Вместе с тем известно, что возникновение инсульта при эпилепсии приводит к сердечно-сосудистым нарушениям [262, 525]. В связи с этим изучено изменение гемодинамики и вегетативной регуляции сердечного ритма в зависимости от функциональных возможностей сердца и судорожной активности мозга в разные периоды после ИИ.

Исследования проводили на крысах-самцах линии Wistar, которых с помощью общепринятого стресс-теста с добутамином [535] разделили на две группы: у I (с высокими функциональными возможностями сердца) ишемические изменения в миокарде возникали после введения добутамина в дозе 77 ± 4,95 мкг/кг/мин, а у II (с низкими функциональными возможностями сердца) – 54 ± 3,08 мкг/кг/мин (рис. 36). Диагностическим критерием ишемии миокарда считали элевацию сегмента ST > 2 мм в III стандартном отведении. Через 20 дней после имплантации телеметрических датчиков, регистрирующих ЭКГ, моделировали фотоиндуцированный локальный ишемический инсульт (ИИ) в теменной области коры левого полушария мозга у животных контрольной и двух экспериментальных групп.

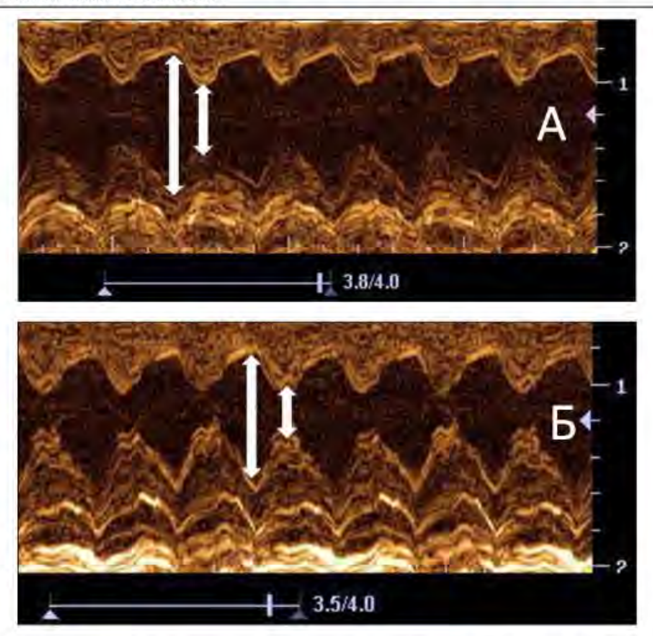


Рис. 36. ЭхоКГ в М-режиме по длинной оси левого желудочка сердца при стресс-тесте с добутамином (50 мкг/кг/мин) у животных с низкими (А) и высокими (Б) функциональными возможностями миокарда

Фокальный ИИ создавали с помощью метода локального фотохимического тромбирования сосудов коры мозга [356]. Над теменной областью коры левого полушария в черепе (3 мм от брегмы и 3 мм латеральнее от средней линии) сверлили отверстие диаметром 2,5 мм, оставляя тонкую костную пластинку, около 0,1 мм, через которую под бинокулярной лупой хорошо видны сосуды (рис. 37). Затем в хвостовую вену животного вводили фотосенситивное вещество (бенгальский розовый, 20 мг/кг, разведенный в 0,9%-ном NaCl). Спустя 5 мин в отверстие черепа вставляли световод диаметром 2 мм и включали лазер зеленой области спектра (530 нм). Плотность светового пучка составляла 0,64 W/см^2, время экспозиции – 15 мин. Бенгальский розовый фотоактивен под действием зеленого света, что приводит к агрегации тромбоцитов, тромбообразованию в кровеносных сосудах коры в месте действия лазера. В итоге развивается фокальное ишемическое поражение мозга с последующим некрозом (рис. 38). Средний объем повреждений – 16,27 ± 1,98 мм^3 (от 14,87 до 19,71 мм^3).

Данная модель позволяет контролировать тяжесть ИИ, локализацию очага поражения, его площадь, глубину и латерализацию [356].



Рис. 37. Через тонкую костную пластинку видны сосуды, которые подвергали воздействию лазера на фоне введения бенгальского розового



Рис. 38. МРТ головного мозга крыс через 35 суток после фокального ишемического инсульта, индуцированного фотохимическим эффектом бенгальского розового

Тестирование животных и исследование МА проводили через сутки (острый период ИИ), 5 суток (подострый период ИИ) и 35 суток (восстановительный период) после фототромбирования сосудов. Операцию выполняли под общей анестезией смесью золетил, рометар (20 и 10 мг/кг соответственно), соблюдая правила асептики и антисептики. Поражения мозга контролировали с помощью МРТ. У крыс, которым инъецировали 20 мг/кг бенгальского розового, но не облучали лазером, изменений на МРТ не обнаружено.

Магнитно-резонансная томография позволила осуществить визуализированный контроль органических изменений головного мозга при фотоиндуцированном ишемическом инсульте (рис. 39). Исследования проведены на томографе "Bruker Biospec 70/30" с индуктивностью магнитного поля 7 Тл и диаметром индукционной катушки 72 мм. Протокол МРТ-сканирования описан ранее [17]. Он включает в себя Т1- и Т2-взвешенные изображения в коронарной и аксиальной проекциях (ИП – импульсная последовательность, SE – спиновое

эхо и RARE – усиление релаксационного контраста, толщина среза 1,5 мм, разрешение 0,1 мм/пикс). Изображения обрабатывались с помощью программного обеспечения для работы с МРТ-изображениями: ImageJ, MRIcron, 3D-DOCTOR.

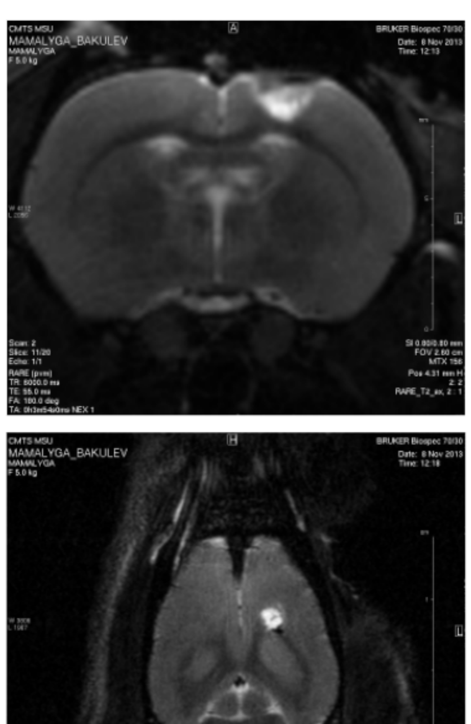


Рис. 39. МРТ головного мозга крыс через 35 суток после фокального ишемического инсульта, индуцированного фотохимическим эффектом бенгальского розового

Через сутки (острый период ИИ), 5 суток (подострый период ИИ) и 35 суток (восстановительный период) после фототромбирования сосудов [398] изучали временной и спектральный анализы вариабельности сердечного ритма (ВСР), а также определяли судорожную активность мозга с помощью пороговой дозы ПТЗ, индуцирующей тонико-клонические судороги. В те же постинсультные периоды проводили исследования ЭхоКГ.

Показатели гемодинамики в разные периоды после ИИ рассчитывали по общепринятым формулам [353]. Общее периферическое сопротивление (ОПСС) – по формуле Вецлера – Богера: 80 × (0,42 × АДс + 0,58 × АДд)/СВ; легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – 80 × ДЛАср/СВ; индекс ударной работы левого желудочка (ИУР ЛЖ) – 0,0136 × УИ × АДср; скорость выброса сердца (СВС) – УО/период изгнания.

Среднее давление в легочной артерии (ДЛАср) определяли с помощью специальной таблицы по отношению времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса. Среднюю скорость расслабления миокарда (ССРМ) определяли как отношение диастолической экскурсии эндокарда к времени периода диастолического расслабления.

Учитывая высокую вероятность повышения судорожной активности мозга после нарушения церебральной гемодинамики, у животных исследованных групп изучили порог ПТЗ-индуцированных судорог в разные периоды после ИИ. Оказалось, что в остром периоде ИИ у животных обеих групп он не отличался от контроля, тогда как в подостром – был ниже контрольного уровня (P < 0,05). Иной характер изменений обнаружен в восстановительном периоде. Так, через 35 суток после ИИ у животных I группы судорожный порог статистически значимо не отличался от контроля, тогда как у животных II группы был ниже контроля (P < 0,01).

Таблица 16

Изменения показателей гемодинамики в разные периоды после ИИ

Показатель	Контроль	Постинсультный период				
		острый	подострый		восстановительный	
			I группа	II группа	I группа	II группа
СВ, мл/мин	123 ± 10,71	157 ± 11,81 P < 0,05	141 ± 12,40	113 ± 7,57	133 ± 9,84	127 ± 8,57
ДЛАср, мм рт. ст.	12,0 ± 0,77	15,0 ± 1,08 P < 0,05	10,0 ± 0,64	14,0 ± 0,97	11,0 ± 0,71	14,0 ± 0,81
ЛСС, 10^3 дин × с × $см^{-5}$	7,81 ± 0,60	7,65 ± 0,58	5,67 ± 0,41 P < 0,01	9,92 ± 0,62 P < 0,01	6,61 ± 0,47	8,85 ± 0,58
ИУР ЛЖ, г × м/$м^2$	13,2 ± 0,72	16,8 ± 1,10 P < 0,05	14,4 ± 0,99	13,4 ± 0,77	15,7 ± 1,18	14,1 ± 0,87
СВС, мл/мс	1,80 ± 0,11	2,70 ± 0,15 P < 0,001	2,17 ± 0,10 P < 0,05	1,76 ± 0,14	1,90 ± 0,12	1,92 ± 0,11
ССРМ, см/с	3,68 ± 0,24	3,43 ± 0,22	3,47 ± 0,25	2,55 ± 0,13 P < 0,01	3,43 ± 0,21	2,36 ± 0,18 P < 0,01
ОПСС, 10^3 дин × с × $см^{-5}$	59 ± 4,15	55 ± 3,91	53 ± 3,47	74 ± 4,49 P < 0,05	59 ± 3,95	63 ± 4,27

Анализ результатов исследования гемодинамики и ВСР не выявил различий соответствующих показателей у контрольных животных I и II групп. Не обнаружено различий между группами и в остром периоде ИИ. Поэтому в таблицах 16 и 17 соответствующие результаты представлены как средние значения двух групп. Согласно результатам эхокардиографии (табл. 16) острый период ИИ у животных I и II групп сопровождается увеличением сердечного выброса (СВ), его скорости (СВС), индекса ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ) и среднего давления в легочной артерии (ДЛАср), что указывает на повышенную функциональную нагрузку, которую испытывает сердечно-сосудистая система независимо от индивидуальных возможностей сердца.

В подостром периоде характер изменений гемодинамики у животных I и II групп был разным. Так, у животных с исходно высокими функциональными возможностями сердца легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) снижалось, однако СВС была выше контрольного уровня. У животных с низкими функциональными возможностями сердца увеличение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и ЛСС происходило на фоне снижения ($P < 0,01$) средней скорости расслабления миокарда (ССРМ). Последнее указывает на нарушение диастолической функции сердца. Однако в исследованных периодах ИИ у животных I и II групп статистически значимых изменений систолического, диастолического и среднего артериального давления не обнаружено.

Через 35 суток после ИИ (восстановительный период) у животных I группы не выявлено изменений гемодинамики, тогда как у II – сохранялось снижение ССРМ (на 36%), свидетельствующее о пролонгированном нарушении диастолической функции сердца.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что низкие функциональные резервы миокарда могут служить предпосылкой для постинсультных нарушений гемодинамики, которые сохраняются длительное время после ИИ.

Анализ ВСР позволил оценить динамику изменения вегетативной регуляции сердечного ритма в разные периоды после ИИ в зависимости от индивидуального потенциального резерва сердца. Ранее высказывалось предположение о том, что вероятность повреждения сердца после инсульта, по-видимому, индивидуальна для разных пациентов [276], хотя этот вопрос мало изучен.

Результаты исследования ВСР свидетельствуют о нарушении механизмов регуляции функций сердца в остром и подостром периодах (табл. 17). Однако статистически значимых различий между соответствующими показателями ВСР у животных I и II групп не обнаружено.

Так, в остром и подостром периодах у всех животных с ИИ происходит увеличение симпато-вагального индекса, что отражает смещение баланса вегетативной регуляции сердца в сторону преобладания симпатических влияний. Подтверждением тому служит значительное уменьшение RMSSD (P < 0,01), отражающее снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. При этом снижается (P < 0,01) суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN), что увеличивает риск сердечно-сосудистых нарушений.

Таблица 17

Изменение вариабельности сердечного ритма в разные периоды после ишемического инсульта

ВСР	Контроль	Постинсультный период			
		острый	подострый	восстановительный	
				I группа	II группа
HR	258 ± 19,0	287 ± 23,2	294 ± 23,5	246 ± 18,9	248 ± 19,1
RMSSD	5,84 ± 0,53	4,01 ± 0,28 **	3,56 ± 0,25 ***	6,7 ± 0,54	4,3 ± 0,29 *
SDNN	15,2 ± 1,21	10,3 ± 0,76 **	8,8 ± 0,74 ***	17,8 ± 1,39	11,4 ± 0,81*
TP, мс^2	70,7 ± 5,01	52,4 ± 4,07 **	36,7 ± 3,14 ***	78,4 ± 6,79	59,3 ± 4,08
HF, мс^2	9,40 ± 0,71	8,8 ± 0,84	5,4 ± 0,43 ***	11,7 ± 0,75 *	8,76 ± 0,81
LF, мс^2	34,6 ± 2,83	40 ± 2,77	27,2 ± 1,95 *	36,5 ± 2,99	42,8 ± 3,46
VLF, мс^2	26,7 ± 2,39	3,61 ± 0,29 ***	4,1 ± 0,33 ***	30,5 ± 2,95	7,74 ± 0,73 ***
HF, %	12,6 ± 0,96	16,7 ± 1,35 *	14,7 ± 1,23	14,5 ± 1,12	14,7 ± 1,25
LF, %	47,8 ± 4,06	76,3 ± 5,79 ***	74,1 ± 6,74 **	46,5 ± 3,52	72 ± 5,33 **
VLF, %	36,8 ± 2,78	6,87 ± 0,60 ***	11,2 ± 0,93 **	38,9 ± 3,18	13,0 ± 1,01 **
HF, nu	22,1 ± 1,22	18,0 ± 1,33*	16,5 ± 1,28 **	23,8 ± 2,07	16,9 ± 1,26 *
LF, nu	77,8 ± 6,54	81,9 ± 7,78	83,4 ± 6,26	76,2 ± 6,62	83,0 ± 8,38
LF/HF	3,52 ± 0,30	4,54 ± 0,37 *	5,04 ± 0,41 **	3,27 ± 0,25	4,89 ± 0,33 *
IC	5,75 ± 0,38	4,95 ± 0,41	5,79 ± 0,51	5,87 ± 0,39	5,76 ± 0,45

Примечание: * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001.

Уменьшение общей мощности спектра (P < 0,001) в остром и подостром периодах у животных обеих групп свидетельствует о снижении кардиальных адаптивных возможностей. Однако в подостром периоде возникают более глубокие нарушения. Об этом свидетельствует одновременное снижение активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной регуляции (LF- и HF-волн), а также более значительное, чем в остром периоде, снижение (P < 0,01) общей

мощности спектра. Причем доля низкочастотной составляющей (LF%) в суммарной мощности спектра превышала контрольный уровень, тогда как сверхнизкочастотная (VLF%) была снижена. Последнее свидетельствует о преимущественном нарушении в нейрогуморальном звене вегетативной регуляции. Проведенные ранее исследования указывают на то, что вегетативная дисфункция и снижение ВСР являются предикторами повышенной сердечной смертности [270, 381, 476].

В восстановительном периоде у животных I и II групп обнаружен не только разный уровень судорожной активности, но и разный характер ВСР, что отражает особенности нейровегетативной регуляции сердечного ритма у животных с высокими и низкими функциональными возможностями сердца. Так, через 35 суток после ИИ судорожная активность у животных с высокими функциональными возможностями сердца не отличалась от контроля, при этом у них обнаружено увеличение мощности спектра высокочастотного компонента (HFмс^2), что отражает повышение активности парасимпатического звена регуляции. Остальные параметры ВСР возвращались к контрольному уровню. В отличие от этого у животных II группы высокая судорожная активность мозга и низкие функциональные возможности миокарда предопределяли негативное влияние на восстановление вегетативной регуляции сердца в постинсультный период. У этих животных сохраняется неблагоприятное нарушение баланса активности симпатической и парасимпатической нервной системы со смещением его в сторону симпатического звена регуляции. Об этом свидетельствуют не только высокие значения LF/HF, LFмс^2, но и уменьшение RMSSD. Это согласуется с данными клинических исследований, которыми установлено, что в раннем постинсультном периоде наблюдается усугубление вегетативного дисбаланса со смещением его в сторону гиперактивации симпатоадреналовой системы и нарастанием диастолической дисфункции [54]. Причем у больных с плохим прогнозом отношение LF/HF выше, чем с хорошим [318].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в подостром периоде ишемического инсульта обнаружены повышенная судорожная активность и нарушения гемодинамики, различающиеся у животных с высокими и низкими функциональными возможностями сердца, причем у вторых они были более тяжелые. Несмотря на то, что в подостром периоде не проявляются особенности нарушений вегетативной регуляции сердца, связанные с его функциональными возможностями, однако последние предопределяют разную перспективу восстановления после ИИ. Так, в восстановительном периоде у животных с низкими функциональными возможностями сердца сохраняется угнетение

активности большинства показателей ВСР, имевшее место в остром и подостром периодах. У животных с высокими функциональными возможностями сердца характер вегетативной регуляции сердца в восстановительном периоде не отличался от контроля.

Это свидетельствует о том, что для объективной оценки риска ранних постинсультных нарушений сердца и прогноза их восстановления с учетом индивидуальных функциональных возможностей миокарда недостаточно результатов ВСР. Основное внимание следует уделять комплексному исследованию гемодинамики с использованием тканевой допплеровской визуализации и других методов, позволяющих проводить более точную количественную оценку состояния сердечно-сосудистой системы уже в раннем постинсультном периоде.

Таким образом, риск сердечно-сосудистых осложнений и перспектива их восстановления в постинсультный период связаны не только с широко обсуждаемым в литературе характером церебрального поражения (локализацией очага, его площадью, глубиной и т.д.), но также с индивидуальными функциональными возможностями миокарда и судорожной активностью мозга, обусловленной нарушением церебральной гемодинамики.

9.2. Роль моноаминергических механизмов мозга в проявлении судорожной активности после ишемического инсульта

Ишемический инсульт (ИИ) составляет 80% всех острых нарушений мозгового кровообращения [28, 175]. Возникая в результате острой дисфункции церебральной гемодинамики, ИИ часто сопровождается разнообразными функциональными нарушениями, в основе которых лежит дефицит энергетических и пластических ресурсов мозга. В 25–45% случаев постинсультная патология проявляется в виде повышения судорожной активности (СА) и эпилептического статуса [85, 213], которые в значительной мере обусловлены глубокими нарушениями медиаторных механизмов мозга. Учитывая важную роль моноаминергических (МА-ергических) систем в патогенезе постинсультных и судорожных состояний [91, 124, 354], можно полагать, что особенности метаболизма моноаминов (МА) в разные периоды после ИИ могут предопределять повышение СА или лимитировать ее проявление через антисудорожные механизмы.

Несмотря на обширные исследования метаболизма мозга в постинсультный период, малоизученным остается вопрос о причинно-следственной связи между изменениями МА в ЦНС и их ролью

в формировании повышенной СА в разные периоды после ИИ. Понимание нейрохимических механизмов, способствующих или лимитирующих проявление судорожного синдрома после ИИ, является основополагающим для разработки новых методов лечения и прогнозирования перспектив восстановления ЦНС в постинсультный период [523]. Поэтому с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией изучили содержание и обмен моноаминов мозга в разные периоды после ишемического инсульта и их связь с проявлением постинсультной судорожной активности мозга.

Исследования проводили на крысах-самцах линии Wistar. Фотоиндуцированный ишемический инсульт (рис. 40) создавали над теменной областью коры левого полушария мозга с помощью метода локального фотохимического тромбирования сосудов коры мозга [356].

Данная модель позволяет контролировать тяжесть ИИ, локализацию очага поражения, его площадь и глубину. Тестирование животных и исследование МА проводили через сутки (острый период ИИ), 5 суток (подострый период ИИ) и 35 суток (восстановительный период) после фототромбирования сосудов.



Рис. 40. Очаг поражения теменной области коры через 5 суток после фокального ишемического инсульта, индуцированного фотохимическим эффектом бенгальского розового

В отдельной серии исследований определяли порог СА животных в разные периоды после ИИ. Для этих целей с помощью инфузомата (Braun Perfusor Compact, Германия) в хвостовую вену крыс вводили 1%-ный раствор пентилентетразола (ПТЗ, “Sigma”, USA) со скоростью 0,1 мл/мин. Пороговую дозу ПТЗ, при которой появляются клонико-тонические судороги, определяли индивидуально для каждого животного и выражали ее в мг/кг массы тела.

Результаты исследований, представленные в таблице 18, свидетельствуют о неодинаковой СА животных в разные периоды после ИИ. Несмотря на то, что в остром периоде пороговая доза ПТЗ, индуцирующая судорожный припадок, не отличалась от контроля, однако из-

менялась структура судорожного припадка, т.е. на 26% увеличивалась (P < 0,05) продолжительность тонической фазы. Это может свидетельствовать о том, что при судорожном припадке, возникающем в остром периоде ИИ, снижаются возможности антисудорожных механизмов [84]. В подостром периоде доза ПТЗ, индуцирующая судорожный припадок, была на 30% ниже, чем у контрольных животных (P < 0,05), что отражает повышение СА. При этом увеличивалась общая продолжительность судорожного припадка, а также его клонической и тонической фаз на 40%, 43% и 37% соответственно.

Неоднозначные результаты получены и в восстановительный период. Так, спустя 35 суток после ИИ у 76% животных (I группа) введение ПТЗ сопровождалось таким же повышением уровня СА, как и у контрольных крыс, которым вводили данный конвульсант. Однако общая продолжительность судорожного припадка и его клонической фазы была выше, чем у контроля. У 24% животных (II группа) СА была высокой, о чем свидетельствует меньшая, чем у контроля, пороговая доза ПТЗ, вызывающая припадки. При этом увеличивалась продолжительность фаз судорожного припадка. Через 60 дней после ИИ у 86% крыс II группы уровень СА оставался высоким, тогда как у крыс I группы он не отличался от контроля.

Таблица 18

Пороговые дозы пентилентетразола (мг/кг), вызывающие клонико-тонические судороги у животных в постинсультные периоды

Периоды ИИ	Доза ПТЗ	Продолжительность судорог (с)		
		общая	клоническая фаза	тоническая фаза
Контроль	27,82 ± 2,33	9,48 ± 0,88	5,17 ± 0,47	4,31 ± 0,32
Острый период	25,74 ± 2,37	11,59 ± 1,07	6,15 ± 0,58	5,44 ± 0,40 *
Подострый период	19,37 ± 1,79**	13,41 ± 1,09**	7,39 ± 0,59 **	5,92 ± 0,47**
Период восстановления:				
I группа	25,87 ± 2,11	13,05 ± 0,99 *	7,67 ± 0,60 **	5,38 ± 0,52
II группа	20,21 ± 1,47 *	14,42 ± 1,32 *	7,78 ± 0,58 *	6,64 ± 0,50 **

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой, * – P < 0,05; ** – P < 0,01.

Анализ результатов исследования содержания и обмена МА мозга в разные периоды после ИИ выявил ряд особенностей, которые соответствовали изменениям СА в постинсультный период. В течение первой недели после ИИ обнаружен разный характер изменений МА мозга при остром и подостром периодах (рис. 41). Так, через сутки после ИИ происходит статистически достоверное увеличение содержа-

ния НА в исследованных отделах мозга. При этом уровень ДА в среднем мозге и гипоталамусе снижался на 21% и 29% соответственно. Причиной снижения, вероятно, является усиление дезаминирования ДА. Подтверждением этому служит увеличение ДОФУК, а также отношения ДОФУК/ДА. Считается, что ДОФУК образуется в основном из вновь синтезируемого и вновь захваченного терминалями ДА. Поэтому увеличение отношения ДОФУК/ДА, обнаруженное в исследованных отделах мозга, может отражать повышение активности ДА-ергической системы. Острый период сопровождался также увеличением отношения 5-ОИУК/СТ в среднем мозге и гиппокампе.

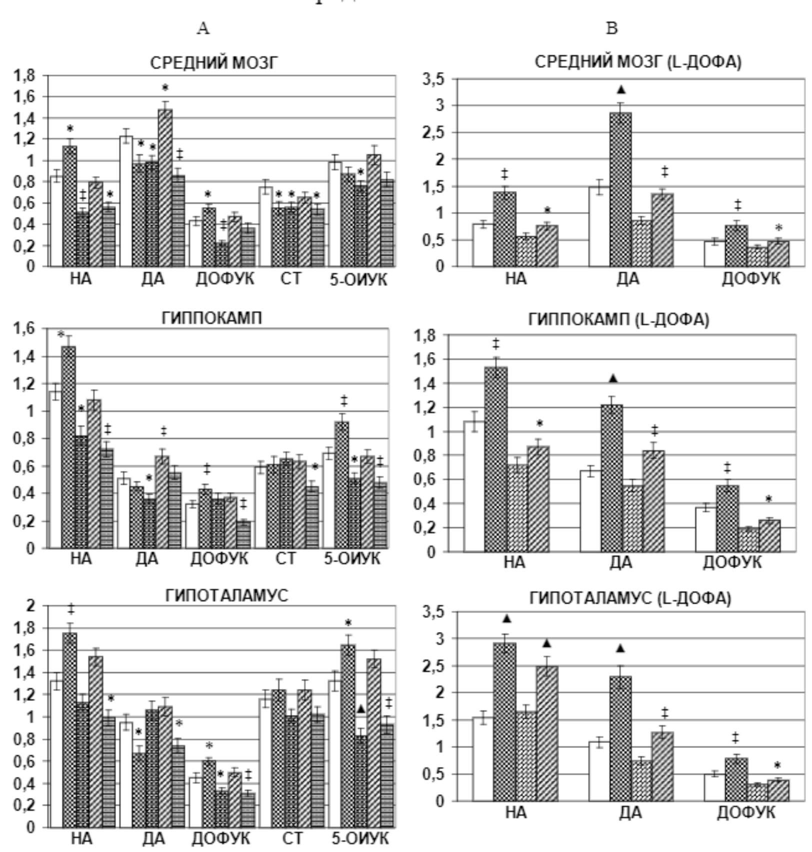


Рис. 41. А. Содержание моноаминов (нг/мг ткани) в ЦНС в разные периоды после ИИ. □ – контроль; ▩ – острый период; ▩ – подострый период; восстановительный период: ▨ – I группа, ▤ – II группа. В. Введение L-ДОФА животным I и II групп: □ – I группа, ▩ – введение L-ДОФА животным I группы, ▩ – II группа, ▨ – введение L-ДОФА животным II группы. * – $P < 0,05$; ‡ – $P < 0,01$; ▲ – $P < 0,001$

Повышение СА в подостром периоде характеризуется иными изменениями МА. Через 5 дней в среднем мозге и гиппокампе животных, перенесших ИИ, происходит снижение содержания НА и ДА. Кроме того, в среднем мозге и гипоталамусе уровень ДОФУК был ниже, чем у крыс контрольной группы, на 49% и 27% соответственно. Аналогичные изменения у этих животных обнаружены при исследовании продуктов дезаминирования серотонина – 5-ОИУК.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о повышении активности МА-ергических механизмов в остром периоде ИИ, тогда как в подостром возникает дефицит МА.

Обращает на себя внимание тот факт, что в период восстановления (через 35 суток после ИИ) у животных с низким (I группа) и высоким (II группа) уровнями СА характер изменения МА в соответствующих отделах мозга был разным. Так, у крыс I группы обнаружено увеличение ДА в среднем мозге и гиппокампе на 20% и 31%, тогда как у животных II группы происходило в основном снижение исследованных МА и их метаболитов. Поскольку снижение активности МА-ергических механизмов мозга способствует проявлению СА [199, 311, 558], можно полагать, что повышение СА у животных II группы обусловлено снижением метаболических возможностей МА-ергических систем и, по-видимому, активности ферментов, участвующих в синтезе МА [486].

Для решения этого вопроса использовали функционально-нагрузочный тест (введение Мадопара-125, содержащего предшественник синтеза ДА – L-ДОФА), позволивший изучить катехоламинсинтезирующие возможности разных отделов ЦНС у животных I и II групп. Для этого через 35 суток после ИИ животным внутрибрюшинно вводили Мадопар-125 фирмы "Hoffmann-La Roche" (Швейцария), который содержит предшественник синтеза ДА – L-ДОФА и бенсеразид, ингибитор периферического декарбоксилирования L-ДОФА. Бенсеразид не токсичен и даже в больших дозах не проходит ГЭБ. Мадопар-125 вводили в дозе 25 мг/кг (по L-ДОФА) за 1,5 ч до забоя. Период его полувыведения – около 3 ч. Контрольные животные получали соответствующие объемы физраствора.

Оказалось, что L-ДОФА увеличивает содержание НА, ДА и ДОФУК в мозге животных обеих групп. Однако параметры увеличения оказались разными: у животных I группы содержание катехоламинов (КА) и их метаболитов в ЦНС всегда было выше, чем у II группы.

Таким образом, нарушения МА-ергических механизмов мозга, индуцированные ишемическим инсультом, сопряжены с неодинаковым проявлением судорожной активности в разные периоды после

инсульта. Высокая судорожная реактивность, сохраняющаяся у части животных и через 60 суток после ИИ, сопровождающаяся снижением КА-синтезирующих возможностей мозга, свидетельствует о вторичном постинсультном осложнении в виде пролонгированного повышения СА. Таким образом, состояние МА-ергических механизмов мозга в определенные периоды после ИИ может способствовать формированию повышенной СА. Последнее, по-видимому, связано со снижением возможностей антисудорожных механизмов, которые включаются при судорогах и направлены на ослабление или купирование патологического процесса. Понимание роли МА-ергических механизмов мозга в формировании СА после ИИ повышает возможности фармакотерапии влиять на эти процессы через модуляцию активности МА-ергических систем с учетом постинсультного периода.

10. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОЯВЛЕНИЕ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ НЕЙРОНОВ НИГРОСТРИАТНОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных, медленно развивающихся заболеваний центральной нервной системы, обусловленное прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов нигростриатной системы. В свою очередь, это сказывается на состоянии ядер ствола мозга, высших вегетативных центров, вызывая вегето-висцеральные дисфункции, нарушая в том числе регуляцию сердечно-сосудистой системы [228, 320, 447, 451, 456]. Поэтому лечение неврологических нарушений у такого контингента больных без учета состояния сердечно-сосудистой системы может привести к возникновению или усугублению кардиальной патологии. Известно, что применение агонистов дофамина при лечении БП увеличивает риск возникновения сердечной недостаточности [395, 425], а использование дигидропиридинов при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями снижает риск возникновения БП [457]. Вопрос о сопряженности нарушений в мозге и сердце при назначении на разных стадиях БП препаратов, основой которых является диоксифенилаланин (L-ДОФА), наиболее эффективно восполняющий дефицит дофамина, остается открытым.

В связи с этим проведен анализ регуляции сердечного ритма у мышей линии C57BL/6 с досимптомной (ДС), ранней симптомной (РСС) и тяжелой (ТС) стадиями дегенерации дофаминергических нейронов (ДДН) нигростриатной системы (модель болезни Паркинсона) до и после лечения мадопаром (рис. 42).

Для моделирования досимптомной ДДН мышам линии C57BL/6 двукратно, с интервалом 2 ч, подкожно вводили 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП, “Sigma”, Германия) в дозе 12 мг/кг с 30 мкл физраствора [123, 178, 543]. Для воспроизведения ранней симптомной стадии указанную дозу нейротоксина вводили четырехкратно через каждые 2 ч [494]. При моделировании тяжелой стадии ДДН нигростриатной системы животным четырехкратно, с интервалом 2 ч, вводили МФТП в дозе 18 мг/кг [161, 338]. Контрольные животные получали в том же объеме физраствор. Через 7 дней после последнего введения МФТП уровень дофамина в стриатуме был ниже, чем у контрольных животных, на 80–85%. Аналогичные изменения обнаружены

и в других исследованиях [338]. При этом у 65% ДА-ергических нейронов происходят дегенерированные изменения [307, 338].

Через четверо суток после МФТП-индуцированных стадий ДДН у свободно перемещающихся животных в режиме online проводили 24-часовую запись ЭКГ с помощью беспроводной телеметрической системы ML880B106 фирмы "ADInstruments" (Австралия).

Анализ данных по вопросу прямого влияния МФТП на симпатическую иннервацию сердца свидетельствует о том, что только большие разовые дозы этого нейротоксина (60, 100 мг/кг), вызывающие гибель свыше 60% животных [304], способны снизить ответ миоцитов на норадреналин и его содержание в сердце [454]. Дозы МФТП, применяемые в наших исследованиях, не изменяли уровень норадреналина и дофамина в сердце и надпочечниках.

При досимптомной, ранней симптомной и тяжелой стадиях ДДН выявлены разные изменения симпато-вагального индекса (табл. 19).

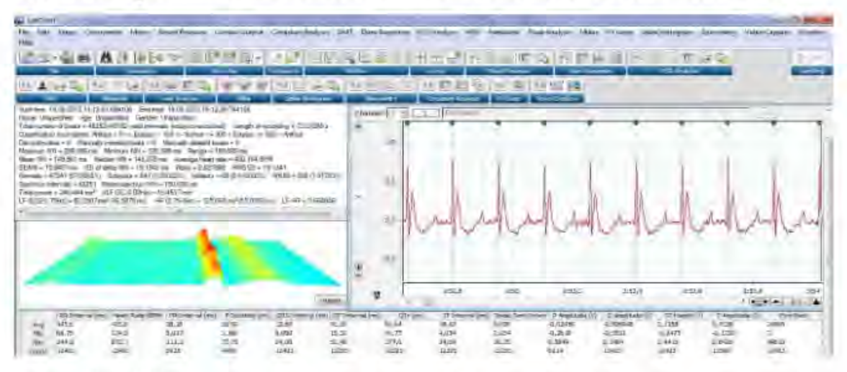


Рис. 42. Телеметрическая online регистрация ЭКГ с анализом длительности интервалов и вариабельности ритма сердца у мышей линии C57BL/6 с ранней симптомной стадией дегенерации дофаминергических нейронов

Таблица 19

Изменение вариабельности сердечного ритма при досимптомной и ранней симптомной стадиях ДДН, а также активации дофаминергических механизмов

ВСР	Контроль	ДС	РСС	ТС	L-ДОФА	
					ДС	РСС
HR	507 ± 44,1	527 ± 47,3	499 ± 31,9	562 ± 72,5	466 ± 41,4	470 ± 43,2
RMSSD	18 ± 1,49	33,6 ± 2,85 P < 0,001	10 ± 0,84 P < 0,001	8,4 ± 0,76 P < 0,001	23,7 ± 1,75 P < 0,05	14 ± 1,01 P < 0,05
SDNN	91 ± 7,46	86,4 ± 7,13	59 ± 5,71 P < 0,01	42 ± 4,12 P < 0,001	96 ± 9,01	82 ± 6,97

ВСР	**Контроль**	**ДС**	**РСС**	**ТС**	**L-ДОФА**	
					ДС	**РСС**
TP, $мс^2$	166 ± 11,32	234 ± 16,8 P < 0,01	175 ± 13,1	82 ± 6,89 P < 0,001	190 ± 15,22	186 ± 14,7
HF, $мс^2$	111 ± 7,2	183 ± 15,5 P < 0,01	70 ± 4,55 P < 0,01	24 ± 2,28 P < 0,001	132 ± 5,43 P < 0,05	84 ± 6,5 P < 0,05
LF, $мс^2$	24 ± 2,02	25 ± 1,95	58 ± 4,45 P < 0,001	7,7 ± 0,57 P < 0,001	27 ± 1,94	42 ± 3,86 P < 0,01
VLF, $мс^2$	31 ± 2,34	32 ± 2,91	52 ± 3,9 P < 0,001	51 ± 4,69 P < 0,01	32 ± 2,77	60 ± 5,75 P < 0,001
HF, %	67 ± 5,91	76 ± 6,23	38 ± 3,34 P < 0,01	29 ± 2,51 P < 0,001	68,9 ± 6,01	45,1 ± 3,42 P < 0,01
LF, %	14,5 ± 1,16	10,4 ± 0,96 P < 0,05	32 ± 2,43 P < 0,001	8,5 ± 0,72 P < 0,001	14,2 ± 1,28	22,6 ± 2,05 P < 0,01
VLF, %	18,7 ± 1,72	13,3 ± 1,08 P < 0,05	29 ± 2,09 P < 0,01	62 ± 5,33 P < 0,001	16,8 ± 1,28	32,2 ± 3,02 P < 0,01
HF, nu	82 ± 6,41	88 ± 7,78	54 ± 4,91 P < 0,01	77 ± 6,62	82,9 ± 7,22	66,7 ± 4,73
LF, nu	17,8 ± 1,14	12 ± 0,89 P < 0,05	45 ± 3,83 P < 0,001	22 ± 2,06	17,1 ± 1,32	33,3 ± 2,9 P < 0,001
LF/HF	0,22 ± 0,02	0,14 ± 0,01 P < 0,05	0,83 ± 0,08 P < 0,001	0,33 ± 0,02 P < 0,05	0,2 ± 0,01	0,5 ± 0,04 P < 0,001
IC	0,50 ± 0,03	0,31 ± 0,02 P < 0,01	1,57 ± 0,14 P < 0,001	2,47 ± 0,22 P < 0,001	0,45 ± 0,04	1,2 ± 0,11 P < 0,001

Это позволило предположить, что при прогрессировании ДДН преобладают те или иные варианты нейровегетативной регуляции сердца, причем «срыв» каждого из них, по-видимому, может провоцировать проявления разных патогенетических механизмов.

В досимптомной модели БП у мышей не возникают нарушения моторного поведения, однако уменьшение количества дофаминергических аксонов в стриатуме и концентрации дофамина свидетельствует о дегенеративных изменениях [123, 178, 543]. При этом уменьшение количества нейронов в ЧС и увеличение содержания дофамина в сохранившихся клетках отражает компенсаторное усиление его синтеза.

Изучение суточных записей ЭКГ у этих животных выявило повышение суммарной мощности спектра, увеличение абсолютной мощности HF-волн, а также снижение относительной мощности LF-волн. Поскольку критерием оценки парасимпатических влияний на сердце считается активность HF-волн, а симпатических – LF-волн, то статистически достоверное увеличение HF$мс^2$ и снижение LF%, LFnu и VLF% свидетельствуют о том, что при досимптомной стадии ДДН возникает ваготония, т.е. преобладание парасимпатического влияния над симпатическим. На усиление парасимпатического тонуса также указывает снижение индексов LF/HF, IC и увеличение RMSSD.

В настоящее время хорошо известно защитное действие вагусной активности. Так, ваготония сопровождается увеличением коронарной перфузии, электрической стабилизацией миокарда, тогда как снижение вагусной активности коррелирует с повышением риска внезапной сердечной смерти. Поэтому снижение индекса LF/HF, а также увеличение общей мощности спектра при досимптомной стадии ДДН отражают компенсаторную реакцию вегетативной нервной системы. Аналогичного мнения придерживаются другие авторы [321, 426]. Однако обнаруженное в это время увеличение QT и QTc (табл. 20) свидетельствует о том, что компенсаторные механизмы не могут предотвратить высокий риск возникновения жизнеугрожающих аритмий.

Таблица 20

Показатели ЭКГ при досимптомной и ранней симптомной стадиях ДДН

ВСР	Контроль	ДС	РСС	ТС	L-ДОФА	
					ДС	РСС
RR, мс	118 ± 9,9	113 ± 8,4	120 ± 10,4	106 ± 10,1	107 ± 9,53	132 ± 10,7
PR, мс	33 ± 2,54	37 ± 2,47	30 ± 2,77	28 ± 2,44	34 ± 2,61	35 ± 3,18
P, мс	12 ± 0,89	14 ± 0,75	11 ± 0,71	11 ± 0,83	14 ± 0,88	14 ± 0,76
QRS, мс	13 ± 1,05	12 ± 0,77	15 ± 1,21	14 ± 0,91	12 ± 1,04	14 ± 1,01
QT, мс	29 ± 2,13	36 ± 2,31 $P < 0,05$	40 ± 3,08 $P < 0,05$	41 ± 3,11 $P < 0,01$	31 ± 2,96	38 ± 2,81 $P < 0,05$
QTc, мс	85 ± 6,21	106 ± 7,11 $P < 0,05$	119 ± 9,0 $P < 0,01$	125 ± 8,51	95 ± 7,42	105 ± 6,67 $P < 0,05$
Tpeak Tend, мс	8,7 ± 0,5	9,9 ± 0,77	9,1 ± 0,64	10,5 ± 0,89	9,7 ± 0,74	9,9 ± 0,83
ST, мВ	–0,12 ± 0,01	–0,14 ± 0,01	–0,11 ± 0,009	–0,12 ± 0,01	–0,14 ± 0,01	–0,13 ± 0,01

При исследовании РСС БП у мышей, как и при ДС, авторы этой модели обнаружили компенсаторные перестройки ДА-ергических нейронов [123, 178, 543]. Однако возникающие нарушения моторного поведения животных сопровождаются более выраженным, чем при досимптомной стадии, снижением концентрации дофамина и количества дофаминергических аксонов в стриатуме. При этом сохранившиеся нейроны ЧС увеличивают синтез дофамина.

Несмотря на компенсаторные возможности нейронов, в РСС ДДН возникает дисфункция вегетативной регуляции сердца, обусловленная выраженным преобладанием симпатических влияний над парасимпатическими. Подтверждением тому служит значительное увеличение абсолютной и относительной мощности LF-волн и снижение HF-волн. При этом симпато-вагальный индекс увеличивается по сравне-

нию с контролем в 3,8 раза, а суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения (SDNN) снижается на 35%.

Таким образом, при РСС ДДН происходит сочетание симпатической и парасимпатической дисфункций вегетативной регуляции сердца, которые сопровождаются смещением вегетативного баланса в сторону увеличения симпатических влияний на сердце. Дезорганизация вегетативных механизмов может привести к усугублению сердечной патологии. Подтверждением служит значительное увеличение интервалов QT и QTc (табл. 20), являющееся предиктором возникновения фатальных желудочковых аритмий. Полученные результаты согласуются с клиническими данными, которые также обнаружили нарушения ВСР при ранних проявлениях экстрапирамидных расстройств [274, 321, 426]. Одна из причин такого нарушения может быть обусловлена дофаминергической дисфункцией высших вегетативных центров гипоталамуса, возникающих при ДДН [447, 456]. Известно немало случаев, когда пациенты с БП умирают от внезапной сердечной смерти [269].

Величина амплитуды сегмента ST позволила исключить ишемические повреждения, а отсутствие изменений длительности интервалов PR, QRS и зубца P свидетельствует о нормальной проводимости в предсердиях и желудочках при ДС и РСС ДДН. Однако снижение ВСР при ранней симптомной стадии, сопровождающееся повышением IC более чем в 3 раза, свидетельствует об увеличении напряжения регуляторных систем и снижении их функциональных возможностей.

Тяжелая дегенерация дофаминергических нейронов сопровождается выраженным снижением мощности всех спектров ВСР, а также дисбалансом между симпатической и парасимпатической системами. Значительное уменьшение общей мощности спектра и его компонентов (LFмс^2, HFмс^2) не только по сравнению с контролем, но и с РСС свидетельствует о низком компенсаторном резерве систем нейрокардиальной регуляции сердечного ритма при тяжелой стадии (ТС) ДДН. Аналогичное снижение ВСР (SDNN) и мощности парасимпатической системы (RMSSD) обнаружено не только при спектральном, но и при статистическом анализе. Важной особенностью ТС ДДН по сравнению с РСС является не только достоверное снижение абсолютной мощности LF-волн, но и ее доли в общей структуре спектра (LF%). Снижение активности не только парасимпатической, но и симпатической регуляции может являться причиной нейрокардиоваскулярной нестабильности, которая проявляется у людей нарушениями сердечного ритма, брадикардией и вазовагальными обмороками при БП [147].

Другой особенностью ТС ДДН является сохранение высокого уровня IC при снижении ВСР. Это свидетельствует о повышении активности сосудодвигательного центра и гуморальной регуляции сердечной деятельности. Удлинение интервала QT, QTc в сочетании со значительным снижением общей ВСР – прогностически неблагоприятный фактор развития жизнеугрожающих аритмий даже без органической патологии сердца. Кроме того, у животных с ТС ДДН отмечались отдельные эпизоды атриовентрикулярной блокады 2 : 1 и снижения ЧСС до 364 уд./мин. Согласно Европейским рекомендациям по электрокардиостимуляции и ресинхронизирующей терапии от 2013 г., сочетание атриовентрикулярной блокады 2-й степени (Мобитц 2) с удлинением интервала QTc рассматривается как жизнеугрожающая ситуация.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что прогрессирующие дегенеративные повреждения нейронов нигростриатной системы сопровождаются нарушением показателей структуры ВСР не только при ранней и тяжелой стадиях, но и при досимптомной стадии болезни. Поэтому представляет интерес изучить регуляцию функций сердца при лечении ДДН. Ведущее место в этом вопросе занимает заместительная терапия препаратами, основой которых является леворащающий изомер диоксифенилаланина (L-ДОФА). Это предшественник дофамина, который особенно эффективно восполняет его дефицит в нигростриатной системе на ранних стадиях болезни Паркинсона.

После завершения исследований ВСР животным с ДС и РСС в течение 10 дней (ежедневно) вводили L-ДОФА в составе Мадопара-125 фирмы “Hoffmann-La Roche” (Швейцария). Препарат вводили внутрибрюшинно в виде свежеприготовленной водной суспензии в дозе 25,5 мг/кг массы тела (по L-ДОФА). Контрольным животным вводили соответствующие объемы физраствора. После этого у всех животных проводили повторное исследование ЭКГ и анализ ВСР.

Введение L-ДОФА животным с ДС и РСС ДДН неодинаково сказывалось на ВСР (табл. 19). Так, у животных первой группы происходила нормализация показателей ВСР, тогда как у животных с РСС характер изменений был таким же, как и до лечения. При этом сохранялось увеличение абсолютной и относительной мощности LF-волн и снижение HF-волн. Это сопровождалось повышением индексов LF/HF, IC, а также продолжительности QT и QTc. Следует отметить, что после введения L-ДОФА животным с РСС увеличение симпатических влияний на сердце было статистически достоверно меньше, чем до лечения. Аналогичное заключение можно сделать относительно симпато-вагального индекса.

Полученные результаты соответствуют клинической концепции о том, что вегетативно-висцеральные дисфункции являются важным элементом патогенеза БП [321, 447]. Как показали исследования, компенсаторные механизмы, обнаруженные при досимптомной и ранней симптомной стадиях БП [123, 162, 163, 178, 543], не предотвращают нарушений вегетативной регуляции сердца. Несмотря на особенности их проявления в зависимости от тяжести дофаминергической недостаточности, очевидно, что сердечные дисфункции, сопряженные с ДДН, увеличивают риск возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти не только на ранней симптомной, но и в досимптомной стадии болезни. Применение L-ДОФА эффективно восстанавливает структуру ВСР и предотвращает риск возникновения жизнеугрожающих аритмий лишь при досимптомной стадии болезни. Поэтому терапевтические мероприятия в этот период позволят максимально отсрочить возникновение сопутствующей кардиальной патологии, усугубляющей неврологическое состояние.

Известно, что среди пациентов с БП широко распространена полиневрология [235]. Причем нейродегенеративные расстройства являются одной из главных причин разных форм эпилепсии [546]. Более того, широкомасштабные международные исследования коморбидности эпилепсии и паркинсонизма выявили, что среди эпилептиков паркинсонизм встречается более чем в 3 раза чаще [305]. Вместе с тем недостаточно изучено влияние разных стадий прогрессирующей дегенерации дофаминергических нейронов нигростриатной системы на изменение судорожной активности мозга [547]. Известно, что дофаминергическая недостаточность является важным фактором в патогенезе эпилепсии [271]. В ряде современных клинических исследований обнаружена коморбидность болезни Паркинсона и эпилептической активности мозга [246, 305, 444, 547]. Однако результаты таких исследований неоднозначны. В одних работах среди 250 пациентов с болезнью Паркинсона у 10 зафиксированы эпилептические припадки [444], в других – припадки обнаружены менее чем у 2,6% пациентов с БП [235, 294], а эпидемиологические исследования выявили низкую распространенность эпилепсии у больных с БП. Она составляет 1–2 случая на 100 000 человек в возрасте старше 60 лет [546]. Кроме того, установлено, что частота болезни Паркинсона при эпилепсии увеличивается в 3,19 раза [525].

Противоречивы и результаты экспериментальных исследований, в которых изучали судорожную активность у мышей линии C57BL/6 с МФТП-индуцированной ДДН. Так, одни авторы указывают, что ДДН

нигростриатной системы не влияет на судорожную активность [416], другие выявили ее повышение [236], а третьи – снижение [237, 293]. Изучение причин и особенностей проявления судорожной активности на фоне ДДН нигростриатной системы важны не только для понимания механизмов взаимообусловленности этих нарушений, но и разработки новых способов лечения паркинсонизма с учетом сопутствующих кардиальных дисфункций. Некоторые авторы высказывают мнение о том, что этиопатология БП и эпилепсии, вероятно, включает общие патофизиологические механизмы [444, 518]. В связи с этим предстояло выяснить проявление судорожной активности мозга животных на разных стадиях прогрессирующих дегенеративных нарушений нейронов нигростриатной системы.

С этой целью через 4 суток после последнего введения МФТП у мышей с ДС, РСС и ТС определяли пороговую дозу ПТЗ (мг/кг), вызывающую клонико-тонические судороги. Животным подкожно вводили 0,5%-ный раствор ПТЗ (“Sigma”, USA) по протоколу: 40 мг/кг PTZ, затем 10 мин спустя 20 мг/кг и впоследствии 10 мг/кг каждые 10 мин до появления клонико-тонических судорог.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что порог судорожной активности у животных контрольной и экспериментальных групп статистически значимо не различался. Пороговая доза ПТЗ, вызывающая клонико-тонические судороги у мышей исследованных групп составляла 87 ± 7,05 мг/кг. Однако в каждой группе часть животных проявляли однократные судороги, тогда как у других генерализованный судорожный припадок переходил в эпилептический статус. Количество животных с эпилептическим статусом в группах с досимптомной и ранней симптомной стадиями ДДН не отличалось от контроля. Однако в экспериментальной группе с тяжелой стадией МФТП-индуцированной ДДН эпилептический статус проявлялся значительно чаще (77,8%, $P < 0,01$), чем у контрольных мышей (14,3%) (рис. 43).

Исследованиями последних лет убедительно доказана важная роль ДА-ергических систем мозга в запуске и реализации судорожной реакции [64, 230, 242, 326, 479]. Известно также, что прогрессирующая дегенерация дофаминергических нейронов нигростриатной системы, возникающая при болезни Паркинсона, может оказывать широкое влияние на нейрональные сети мозга, в том числе участвующие в реализации судорожных механизмов. Однако результаты проведенных исследований показали, что дисфункция дофаминергической передачи в нигростриатной системе не стала причиной изменения порога судорожной активности, индуцированной ПТЗ. Вместе

с тем у животных с тяжелой стадией дегенерации дофаминергических нейронов нигростриатной системы судорожный припадок в ответ на однократную пороговую дозу ПТЗ в 3,5 раза чаще провоцировал эпилептический статус. Это свидетельствует о том, что при ТС ДДН снижаются функциональные возможности антиэпилептической системы мозга, направленные на ослабление или купирование судорожного состояния [83, 84].

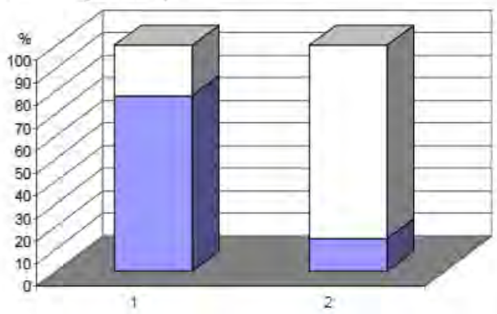


Рис. 43. У животных с МФТП-индуцированной БП (1) эпилептический статус проявляется чаще, чем у мышей контрольной группы (2). ☐ – эпилептический статус, ■ – однократные судороги

Таким образом, несмотря на то, что при разных стадиях дегенерации дофаминергических нейронов нигростриатной системы порог судорожной активности не изменялся, однако судорожный припадок на фоне ТС ДДН увеличивает риск возникновения судорожного статуса, сопровождающегося глубоким истощением энергетических и пластических ресурсов мозга. В связи с этим оптимальная терапия болезни Паркинсона, по-видимому, должна включать не только антипаркинсонические препараты, но и их сочетание с антисудорожными, эффективность которых при паркинсонизме в последнее время обнаружена во многих исследованиях [227, 394, 404–406, 417, 504].

11. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ И КОМПЕНСАТОРНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЦНС В ПОСТИКТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ЖИВОТНЫХ С РАЗНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ГИПОКСИИ И АДАПТАЦИЕЙ К НЕЙ

Одной из важных причин дисфункций ССС при коморбидных кардиоцеребральных нарушениях, обусловленных судорожной активностью мозга, является кислородная недостаточность, возникающая при судорожных состояниях и сохраняющаяся в постиктальном периоде. Иктальная и постиктальная гипоксемия нарушает центральные механизмы вегетативной регуляции функций сердца, что повышает риск возникновения жизнеугрожающих аритмий, являющихся основной причиной внезапной сердечной смерти при судорожных состояниях [219, 229, 525].

В постсудорожный период у большинства пациентов сохраняется десатурация кислорода, несмотря на рост объема вентиляции [219, 229]. При эпилепсии десатурация кислорода приводит к сердечно-легочной нестабильности [233]. Результаты клинических исследований показали, что постиктальная тахиаритмия в значительной мере связана с десатурацией, которая в ряде случаев была ниже 50% [219, 229, 412]. Нередко это является следствием постиктальной периферической вазоконстрикции [233]. При разных типах судорог обнаружен разный уровень десатурации, однако она всегда сопутствует постикальному состоянию [68, 69].

При экспериментальных судорогах у животных, индуцированных пенициллином, также обнаружена гипоксемия и глубокое центральное апноэ, которое не прекращалось при увеличении в вентилируемом воздухе CO_2 [343]. Это сопровождалось снижением активности блуждающего и подъязычных нервов [219, 220, 343].

Несмотря на то, что асфиксия при парциальных судорогах и неконвульсивной эпилепсии была впервые описана H. Jackson еще в 1899 г., поиск эффективных способов, предотвращающих постсудорожные гипоксемические нарушения в ЦНС, продолжается и в настоящее время.

Учитывая высокую чувствительность мозга к недостатку кислорода, а также веществ, обеспечивающих его энергетические и пластические ресурсы, возникает предположение, что разная резистентность организма к гипоксии будет по-разному сказываться не только на ха-

рактере постиктальных нарушений в ЦНС, но и связанных с ними сердечно-сосудистых дисфункциях. В связи с этим изучены особенности изменения гемодинамики, а также компенсаторно-восстановительные возможности ЦНС в постсудорожный период у животных с разной индивидуальной резистентностью к гипоксии и адаптацией к ней.

11.1. Мониторинг гемодинамики в постиктальный период у животных с разной индивидуальной резистентностью к гипоксии

Перед проведением исследований среди крыс линии Wistar выделяли две группы животных: высоко- (ВУ) и низкоустойчивую (НУ) к гипобарической гипоксии. Для этого животных помещали на находящуюся в барокамере площадку с изменяющимся углом наклона и «поднимали на высоту» 8 000 м со скоростью 25 м/с, регистрируя время, в течение которого животное удерживалось в верхней части наклонной плоскости. Через некоторое время в результате развивающейся гипоксии животные теряли способность удерживать мышечное напряжение и сползали вниз. Это время принимали за индивидуальное «резервное время». Крыс, у которых «резервное время» не превышало 2,97 ± 0,28 мин, относили к группе НУ, а тех, у которых это время было 7,17 ± 0,53 мин, к группе ВУ. У животных каждой группы изучали восстановление гемодинамики через 5, 30, 60, 90 и 120 мин после 1-, 3- и 6-кратных судорожных припадков, индуцированных пентилентетразолом.

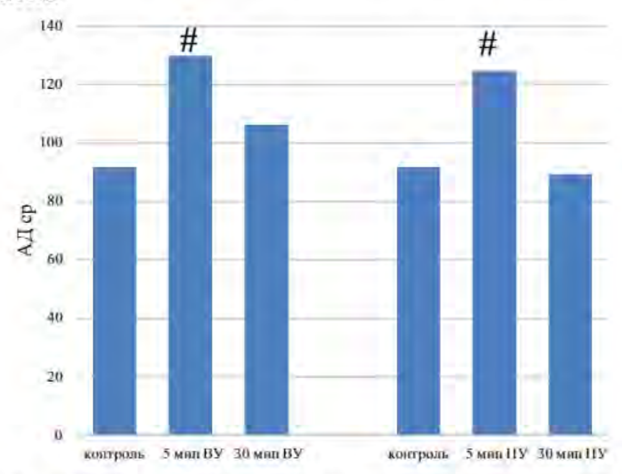


Рис. 44. Восстановление АДср через 5 и 30 мин после 1-кратных судорог. # P < 0,05

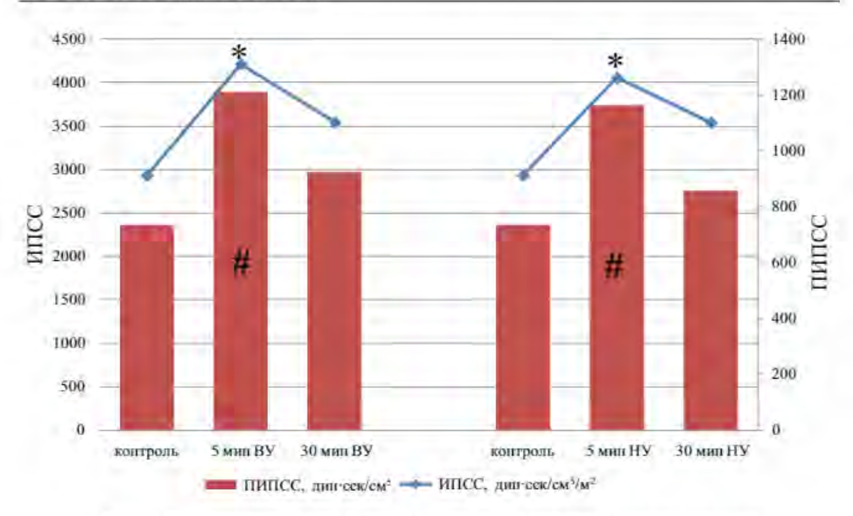


Рис. 45. Восстановление ПИПСС и ИПСС через 5 и 30 мин после 1-кратных судорог. ПИПСС – # $P < 0{,}05$; ИПСС – * $P < 0{,}05$

Через 5 мин (ранний постиктальный период) после 1-кратных судорог у ВУ и НУ животных наблюдается повышение АДср на 41% и 36% (рис. 44). Однако через 30 мин у животных обеих групп АДср снижалось и достигало контрольного уровня. Кроме того, в ранний постиктальный период у ВУ и НУ животных происходит статистически достоверное увеличение ОПСС, ИПСС, ПИПСС, а через 30 мин эти показатели восстанавливаются (рис. 45).

Следует отменить, что после 1-кратных судорог УО, УИ, СВ и СИ в обеих группах не изменялись. Учитывая то, что повышение АДср и ИПСС происходит на фоне постоянного СВ, можно полагать, что выявленные изменения обусловлены спазмом периферического сосудистого русла.

Как показано в предыдущих разделах, постсудорожный период сопровождается повышением артериального давления и нарушением взаимоотношений симпатической и парасимпатической регуляции ССС. Значительное увеличение АДср после 1-кратных судорог приводит к повышению напряжения стенки ЛЖ и его постнагрузки. Эти изменения повышают потребность миокарда в кислороде. Более того, кардиальная дисфункция, возникающая при судорожном синдроме, усугубляется респираторной недостаточностью, в результате чего снижается парциальное напряжение кислорода в артериальной крови [133, 196].

В дальнейшем изучены изменения восстановления гемодинамики при прогрессирующем повышении судорожной активности (3-кратные судороги). Установлено, что в раннем постиктальном периоде у животных обеих групп происходит не только повышение показателей периферического сопротивления (как после 1-кратных судорог), но и снижение систолической функции сердца (рис. 46, 47). Так, у ВУ животных УО, УИ, СВ и СИ снижались на 30%, 38%, 25%, 33%, а у НУ – на 32%, 39%, 30%, 37% соответственно. Эти изменения сопровождались повышением ОПСС, ИПСС и ПИПСС у ВУ животных на 50%, 68%, 80%, а у НУ животных – на 68%, 88%, 94% соответственно (рис. 48, 49). Снижение систолической функции сердца может быть связано с длительно сохраняющимся высоким периферическим сопротивлением, сопровождающимся повышением потребности миокарда в кислороде, что провоцирует относительную коронарную недостаточность. Через 30 мин после 3-кратных судорог у ВУ и НУ животных уровень ОПСС, ИПСС, ПИПСС оставался повышенным (рис. 48, 49). Через 60 мин у ВУ животных ОПСС, ПИПСС восстанавливаются до контрольного уровня, тогда как у НУ через 90 мин восстанавливается только ПИПСС. Исследование ВУ животных показало, что восстановление ИПСС происходит через 90 мин, тогда как у НУ этот показатель не восстанавливается.

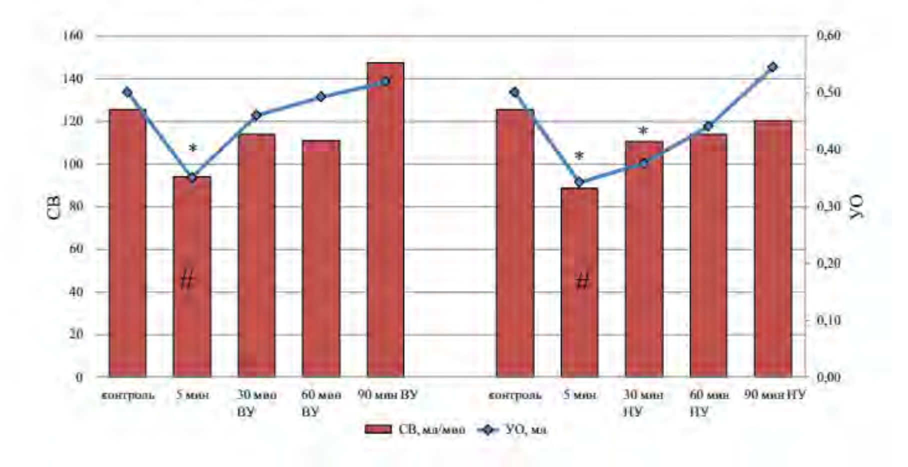


Рис. 46. Изменение СВ и УО в разное время после 3-кратных судорог. СВ – # Р < 0,05; УО – * Р < 0,05

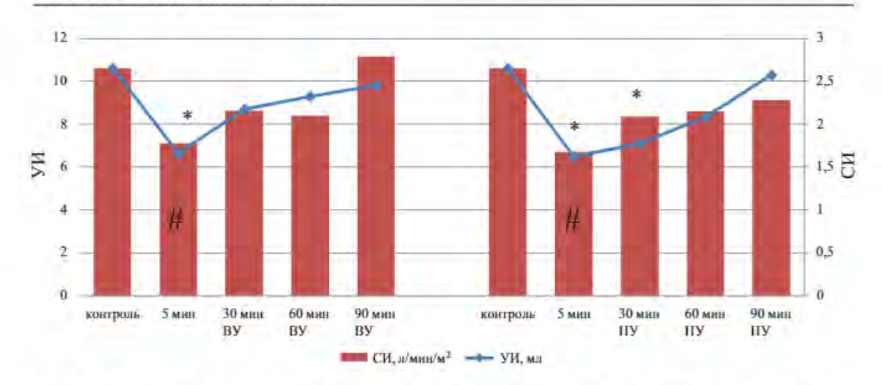


Рис. 47. Изменение СИ и УИ в разное время после 3-кратных судорог. СИ – # P < 0,05; УИ – * P < 0,05

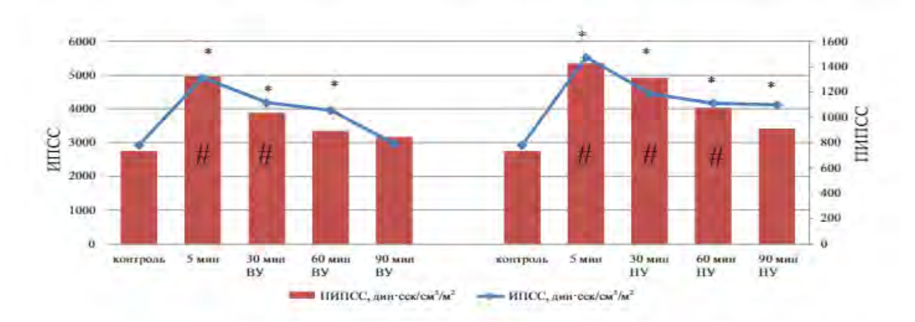


Рис. 48. Изменение ПИПСС и ИПСС в разное время после 3-кратных судорог. ПИПСС – # P < 0,05; ИПСС – * P < 0,05

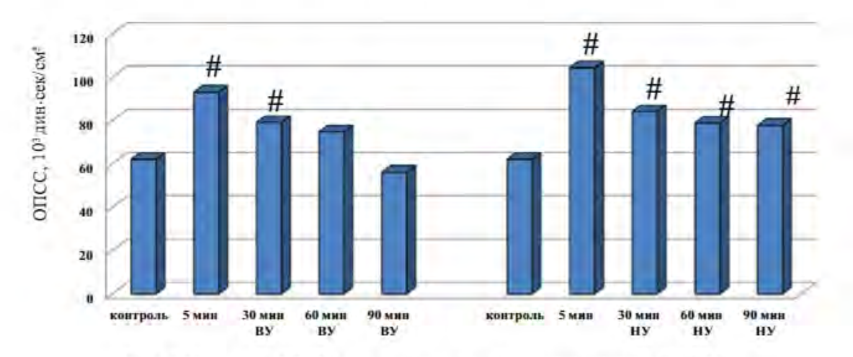


Рис. 49. Изменение ОПСС в разное время после 3-кратных судорог. # P < 0,05

У животных с разной устойчивостью к гипоксии выявлена разная динамика изменений показателей систолической функции. Так, у ВУ животных восстановление УО, УИ, СВ и СИ происходит уже через 30 мин после последнего судорожного припадка. У НУ животных СВ и СИ восстанавливались через 30 мин, тогда как УО и УИ – только через 60 мин.

Результаты исследования показали, что усугубление судорожной активности способствует возникновению кардиальной патологии. После 3-кратных судорог увеличенная постнагрузка для ЛЖ и высокая миокардиальная потребность в кислороде приводит к систолической дисфункции, возможно, за счет относительной коронарной недостаточности [412]. Известно, что снижение инотропной функции приводит к интерстициальному отеку легочной паренхимы и усугублению гипоксии на фоне респираторных нарушений в постсудорожный период.

После 6-кратных судорог у животных обеих групп в раннем постиктальном периоде происходит усугубление систолической дисфункции и снижение АДср. Так, СВ у ВУ и НУ животных снижался на 31% и 38%, это происходило за счет уменьшения УО (рис. 50). Аналогичная динамика изменений СИ и УИ отмечалась у ВУ и НУ животных после 6-кратных судорог (рис. 51). При этом увеличение ЧСС в обеих группах не обеспечивает компенсацию гемодинамических нарушений. Кроме того, ОПСС в обеих группах находилось на уровне контроля, тогда как ПИПСС у ВУ животных повышался на 59%, а у НУ – на 77% (рис. 52, 53).

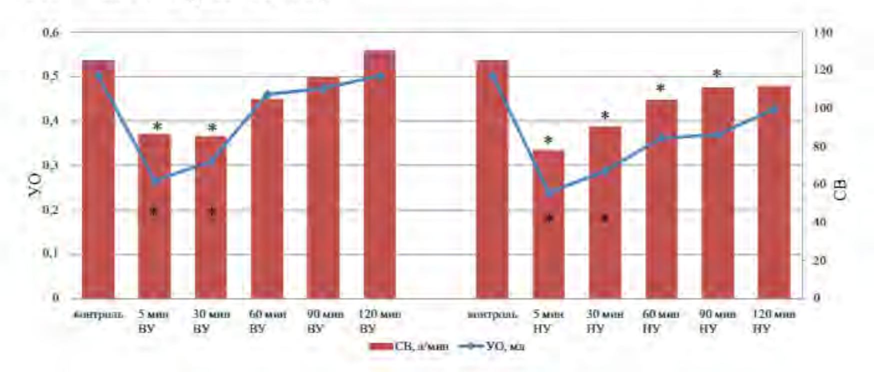


Рис. 50. Динамика изменений СВ и УО в разное время после 6-кратных судорог

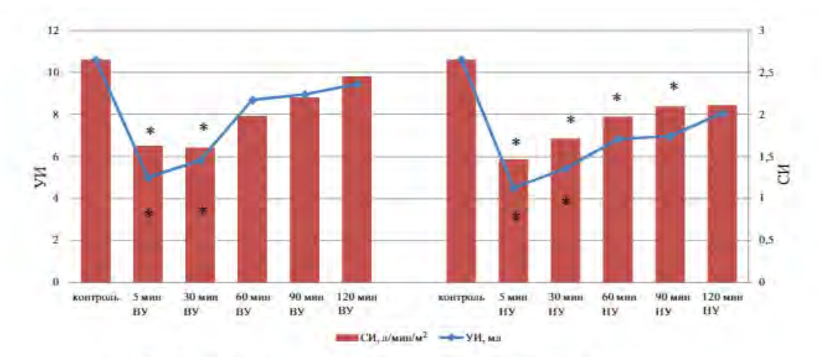


Рис. 51. Динамика изменений СИ и УИ в разное время после 6-кратных судорог

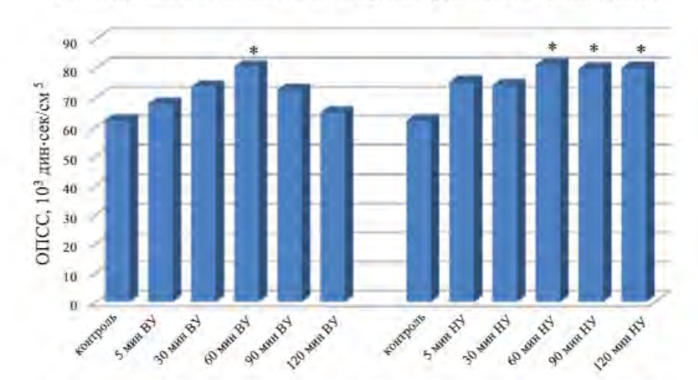


Рис. 52. Динамика изменений ОПСС в разное время после 6-кратных судорог

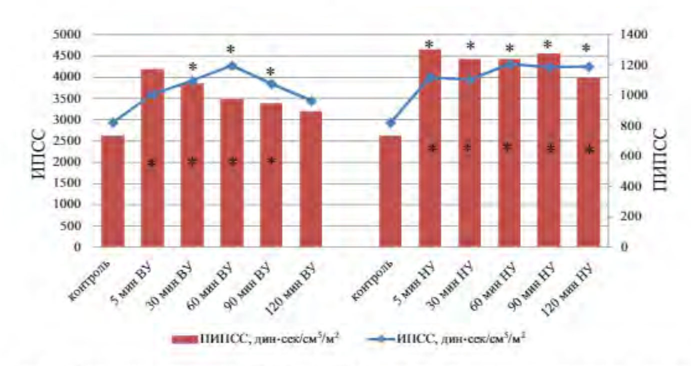


Рис. 53. Динамика изменений ИПСС и ПИПСС в разное время после 6-кратных судорог

Сохранение ОПСС на уровне контроля на фоне 2-кратного снижения УО и УИ свидетельствует о срыве компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы как у НУ, так и ВУ животных. Высокий уровень ПИПСС обусловлен значительным снижением УО. В дальнейшем динамика постиктальных изменений у ВУ и НУ животных отличалась. Так, у ВУ животных восстановление УО, УИ происходит через 60 мин после последнего судорожного припадка, тогда как у НУ животных эти показатели восстанавливались только через 120 мин.

После 6-кратных судорог у животных с низкой резистентностью к гипоксии происходит критическое снижение СВ, что приводит к длительному сохранению систолической дисфункции сердца на фоне высокого сосудистого сопротивления. Все эти изменения усугубляют кардиоцеребральные нарушения и способствуют поддержанию высокой судорожной активности.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что тяжесть кардиальной патологии после судорог определяется не только их количеством, но и резистентностью организма к гипоксии. При этом в раннем постиктальном периоде у НУ и ВУ животных происходят однотипные гемодинамические изменения, однако характер дальнейшего постсудорожного восстановления после многократных судорог в каждой группе разный. Полученные результаты позволяют высказать предположение, что для коррекции кардиоцеребральных нарушений, возникающих в постсудорожный период, необходимо проводить антиишемическую кардиопротективную терапию одновременно с противосудорожной. Кроме того, индивидуальная резистентность организма к гипоксии должна учитываться как при определении прогноза кардиоцеребральных нарушений, обусловленных высокой судорожной активностью мозга, так и при разработке эффективных способов их лечения.

11.2. Влияние хронической сердечной недостаточности на судорожную активность и состояние моноаминергических систем мозга животных с разной индивидуальной чувствительностью к гипоксии

Как свидетельствует клиническая практика, у значительной части пациентов, страдающих сердечной дисфункцией, наблюдается отягощение данной патологии неврологическими нарушениями [322]. Обусловлено это прежде всего тем, что патология сердца часто сопровождается несоответствием церебральной циркуляции метаболическим потребностям ЦНС [65], что приводит к гипоксическо-ишемическим повреждениям мозга [124, 420]. Поскольку ХСН может сказываться на мозговой гемодинамике, а судорожные состояния приводят к дополнительным спазмам церебральных сосудов и гипоксемии, то значительная роль в патогенезе этих взаимосвязанных нарушений принадлежит гипоксическо-ишемическим повреждениям мозга [124, 420]. Сочетание ХСН с неврологической патологией имеет особенно неблагоприятный прогноз для восстановления пациентов [396, 531]. Поэтому важно выяснить влияние индивидуальной чувствительности организма к гипоксии на проявление компенсаторно-восстановительных возможностей ЦНС после судорог, отягощенных ХСН.

Учитывая важную роль моноаминергических (МА-ергических) систем в патогенезе судорожных состояний [124], изучен метаболизм моноаминов мозга в постсудорожный период у ВУ и НУ к гипоксии животных с хронической сердечной недостаточностью, а также влияние данной сердечной патологии на характер проявления судорожной активности.

После тестирования крыс на резистентность к гипоксии выделили три группы (табл. 21). Животных, «резервное» время которых на высоте 8 000 м составляло 6,25 ± 0,48 мин, относили к группе высокоустойчивых (ВУ), а тех, у которых оно было 2,75 ± 0,24 мин – к группе низкоустойчивых (НУ). Остальных животных считали среднеустойчивыми (СУ). Хроническую сердечную недостаточность создавали с помощью олеоторакса [169].

У животных с ХСН вызывали ПТЗ-индуцированные клонико-тонические судороги. По пороговой дозе ПТЗ (мг/кг массы тела) оценивали судорожную активность животных. Через 48 ч после судорог в ЦНС животных исследовали метаболизм моноаминов.

Таблица 21

Влияние ХСН на судорожную активность у животных с разной резистентностью к гипоксии

Исследованные показатели	Чувствительность животных к гипоксии					
	ВУ		**СУ**		**НУ**	
Исходное «резервное» время (мин)	6,25 ± 0,43		4,57 ± 0,36		2,75 ± 0,17	
Пороговые дозы ПТЗ (1) мг/кг и продолжительность судорог у крыс без ХСН	1 28,64 ± 2,11		30,77 ± 1,95		26,84 ± 2,38	
	Продолжительность фаз судорожного припадка (с)					
	клоническая фаза	тоническая фаза	клоническая фаза	тоническая фаза	клоническая фаза	тоническая фаза
	6,57 ± 0,58	4,53 ± 0,32	7,34 ± 0,61	3,87 ± 0,29	9,88 ± 0,81 P < 0,01 P < 0,05	6,64 ± 0,51 P < 0,01 P < 0,01
«Резервное» время у крыс с ХСН, мин	4,62 ± 0,38 P < 0,05		2,91 ± 0,21 P < 0,01		0,93 ± 0,09 P < 0,001	
Пороговые дозы ПТЗ (2), мг/кг и продолжительность судорог у крыс с ХСН	2 20,23 ± 1,50 P < 0,01		22,45 ± 1,65 P < 0,01		15,52 ± 1,41 P < 0,01	
	Продолжительность фаз судорожного припадка (с)					
	клоническая фаза	тоническая фаза	клоническая фаза	тоническая фаза	клоническая фаза	тоническая фаза
	8,72 ± 0,73 P < 0,05	5,07 ± 0,42	9,67 ± 0,80 P < 0,05	4,51 ± 0,37	14,97 ± 1,2 P < 0,01	9,54 ± 0,67 P < 0,01

Примечание: Р – по сравнению с ВУ; Р – по сравнению со СУ.

Результаты свидетельствуют о том, что ХСН приводит к уменьшению «резервного» времени у животных трех исследованных групп (табл. 21). Однако наиболее выраженное снижение (на 66%) обнаружено у НУ крыс.

Причем две крысы этой группы погибли в течение двухмесячного формирования ХСН, что свидетельствует о высоком травмирующем действии сердечной патологии на НУ животных.

Несмотря на то, что у всех животных без сердечной патологии порог судорожной активности статистически достоверно не различался (табл. 21), продолжительность клонической и тонической фаз судорог у НУ крыс значительно больше, чем у ВУ и СУ. У всех животных с ХСН выявлено повышение судорожной активности по сравнению с крысами без сердечной патологии. Однако у НУ животных оно более выражено, чем у ВУ и СУ. Неоднозначные результаты получены при анализе структуры судорожного припадка на фоне ХСН. Так, у ВУ

и СУ крыс с ХСН более продолжительной была только клоническая фаза судорог, тогда как у НУ увеличивалась длительность не только клонической, но и тонической фазы (на 51 и 44% соответственно).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ХСН повышает судорожную активность у животных трех исследованных групп, причем тяжесть припадка зависит от индивидуальной резистентности организма к гипоксии.

Нейрохимические исследования позволили сопоставить содержание и метаболизм МА в ЦНС животных с ХСН, обладавших исходно разной индивидуальной резистентностью к гипоксии, а также оценить характер компенсаторно-восстановительных изменений в мозге этих крыс через 48 ч после судорог. Поскольку исходное содержание МА в соответствующих отделах мозга животных с разной устойчивостью к гипоксии статистически достоверно не различалось, то контрольными цифрами служили средние величины МА.

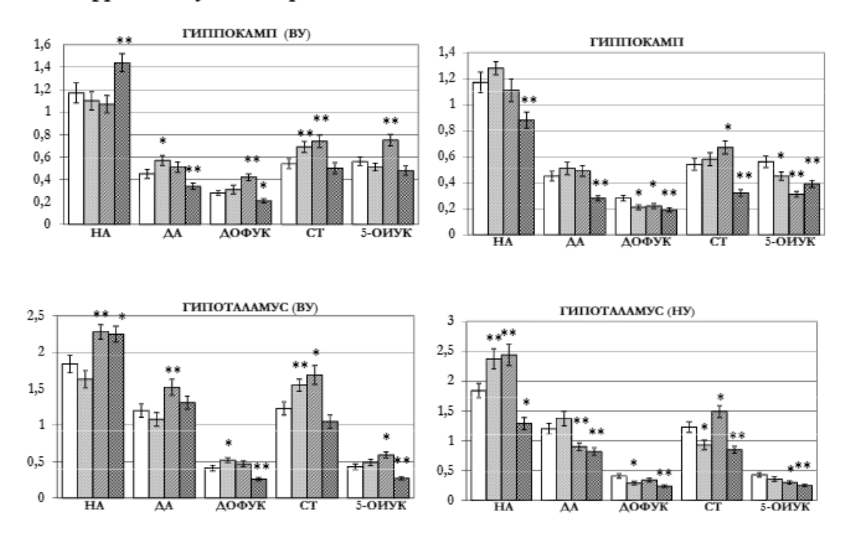


Рис. 54. Содержание моноаминов (нг/мг ткани) в ЦНС при ХСН и после судорог на фоне ХСН у крыс с разной резистентностью к гипоксии. □ – контроль, ▩ – через 48 ч после судорожного припадка, ▨ – ХСН, ▩ – через 48 ч после судорожного припадка на фоне ХСН. * – P < 0,05; ** – P < 0,01

Анализ результатов исследований выявил разный характер метаболизма МА через 48 ч после судорог в гиппокампе и гипоталамусе ВУ и НУ крыс. Увеличение продолжительности клонической и тонической фаз судорог у НУ животных (табл. 21) сопровождается сни-

жением содержания продукта дезаминирования дофамина (ДОФУК) в обоих отделах мозга (рис. 54). Причем эти изменения сопровождаются статистически достоверным (P < 0,01) уменьшением соотношения ДОФУК/ДА, что свидетельствует о снижении метаболизма ДА. В то же время в гиппокампе и гипоталамусе ВУ крыс увеличивается соответственно содержание ДА или ДОФУК.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что снижение уровня ДА в мозге, обнаруженное после разрушения катехоламинергических терминалей с помощью 6-оксидофамина, приводит к значительному повышению судорожной активности крыс и тяжести постсудорожных осложнений [64].

Зависимость постсудорожных изменений в ЦНС от индивидуальной чувствительности организма к гипоксии обнаружили и при исследовании СТ-ергической системы. Установлено, что после судорог у ВУ животных содержание СТ в гипоталамусе и гиппокампе увеличивается, тогда как в гипоталамусе НУ крыс характер сдвигов был противоположный. Значимость этого факта определяется тем, что увеличение доступного мозгового серотонина оказывает антиэпилептическое действие, а активация СТ-ергических механизмов ограничивает возбуждение адренергических центров, уменьшает частоту судорожных припадков и способствует восстановлению после судорог [380].

Таким образом, увеличение уровня МА, обнаруженное у ВУ крыс через 48 ч после судорог, отражает активность МА-ергических систем и связано с постиктальными компенсаторно-восстановительными перестройками в ЦНС. Этим в значительной степени обусловлена меньшая продолжительность клонической и тонической фаз судорожного припадка у животных данной группы по сравнению с НУ.

По-разному сказывалась ХСН на метаболизме МА у животных с неодинаковой резистентностью к гипоксии. Так, в гиппокампе и гипоталамусе ВУ крыс соответственно увеличивалось содержание ДОФУК или ДА, тогда как у НУ обнаружено их снижение. При этом в гиппокампе НУ животных индекс отношения ДОФУК/ДА достоверно уменьшается (P < 0,05), а у ВУ он превышает контрольный уровень на 32% (P < 0,05). Из этого следует, что в обоих случаях выявленные изменения отражают важную роль ДА-ергической системы в формировании компенсаторных механизмов при ХСН. Однако увеличение индекса ДОФУК/ДА, вероятно, связано с высокой функциональной нагрузкой, испытываемой ДА-ергической системой

гиппокампа при формировании церебральных компенсаторных процессов. Тогда как его снижение у НУ крыс может отражать функциональную недостаточность ДА-ергической системы этого отдела мозга при ХСН.

Обращает на себя внимание тот факт, что при ХСН в исследованных отделах мозга у ВУ и НУ крыс имели место особенности метаболизма СТ, хотя в обоих случаях происходило повышение его содержания. Однако у ВУ крыс увеличение уровня СТ сопровождалось аналогичными изменениями 5-ОИУК, а у НУ – снижением. Характер этих изменений у НУ животных может свидетельствовать о функциональном перенапряжении СТ-ергической системы, обусловленном некоторым несоответствием между повышенными функциональными потребностями мозга в СТ и возможностями СТ-синтезирующих структур. Поэтому метаболизм СТ перестраивается так, что интенсивность его разрушения снижается, вследствие чего, предотвращается уменьшение содержания этого нейротрансмиттера ниже определенного уровня.

При анализе результатов следует учитывать, что на фоне постепенно развивающейся сердечной недостаточности в сердце и мозге формируются компенсаторные процессы, которые направлены на поддержание нормальной церебральной гемодинамики и снижение ишемических процессов. Увеличение содержания МА или их метаболизма, обнаруженное в гиппокампе и гипоталамусе у ВУ крыс, отражает повышение активности МА-ергических систем при ХСН. Эти результаты согласуются с исследованиями, в которых установлено, что при функциональных нагрузках наиболее выраженные компенсаторные гемодинамические реакции всегда сопровождаются усилением МА-ергического ответа в разных отделах мозга [183]. Кроме того, известно, что важнейшим компенсаторным фактором, определяющим формирование характерных для сердечной недостаточности изменений гемодинамики, является активация симпатико-адреналовой системы и повышение концентрации катехоламинов.

Косвенным доказательством более эффективного формирования компенсаторных антигипоксических процессов у ВУ животных с ХСН по сравнению с НУ является то, что у крыс первой группы судорожная активность и тяжесть судорожного припадка была достоверно ниже, чем у второй (табл. 21). Результаты экспериментальных и клинических исследований также указывают на то, что гипоксико-ишемические проявления в мозге провоцируют повышенную судорожную активность [231, 471, 560], а судорожная активность сопровождается

гипоксемией [131, 347]. Более того, известно, что даже в пределах одного отдела мозга имеются структуры, неодинаково чувствительные к гипоксии, что коррелирует с тяжестью их повреждения после судорог [302].

Особый интерес представляют результаты исследования МА-ергических систем ЦНС после судорог на фоне ХСН у животных с разной индивидуальной чувствительностью к гипоксии. Они позволили сопоставить судорожную активность и метаболизм МА в ЦНС после ПТЗ-индуцированных судорог у крыс с ХСН и у животных без сердечной патологии. Следует отметить, что ПТЗ не оказывает прямого влияния на сердце и сосуды [71]. Его действие связано с уменьшением активности ГАМКА-рецепторного комплекса, что вызывает патологическое усиление возбуждения нейронов.

Через 48 ч после судорожного припадка у ВУ животных с ХСН уровень НА в гипоталамусе и гиппокампе повышается, а СТ не изменяется, тогда как у НУ содержание НА, ДА и СТ в исследованных отделах снижался.

Полученные результаты дают основание предположить, что постиктальный период на фоне ХСН характеризуется наиболее выраженным снижением аминергического тонуса в исследованных отделах мозга НУ животных, что может служить патогенетической основой для пролонгирования не только клонической, но и тонической фазы судорожного припадка (табл. 21). Поскольку судорожное состояние является мощным стрессовым фактором, следует учитывать результаты исследований [336, 383], которые показали, что животные со сниженным содержанием серотонина в гиппокампе и гипоталамусе, а также низкой активностью СТ-ергической системы в этих и других структурах мозга оказываются значительно более уязвимыми от стресса. При этом в ряде отделов мозга существенно уменьшается плотность 5-НТ 1А-рецепторов [245].

Известно, что в течение судорожного припадка одновременно формируются два антагонистических процесса, один связан с реализацией судорожного припадка, а другой (антисудорожный) направлен на прекращение судорог и снижение постиктальной судорожной активности [84]. Полученные результаты указывают на то, что нарушения метаболизма МА, возникающие при судорожных состояниях на фоне сердечной патологии, приводят к недостаточности компенсаторно-восстановительных возможностей и повышению судорожной активности. Кроме того, учитывая стрессогенный характер судорожного припадка, а также то, что ДА- и СТ-ергическая системы являются стресс-лимитирующи-

ми [110], можно полагать, что снижение их активности при судорожной реакции на фоне ХСН лимитирует функциональные возможности антистрессовых механизмов, вызывая дисбаланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. Это дает основание предположить, что сочетание двух взаимообусловленных патологий (ХСН и судороги) опосредует повышенную стрессовую уязвимость мозга вследствие «деформации» защитных стресс-лимитирующих механизмов.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что судорожный припадок на фоне ХСН усугубляет повреждения мозга у животных обеих исследованных групп. При этом наиболее уязвимыми оказываются животные с низкой резистентностью к гипоксии. Поэтому изучение нейрохимических и нейрофизиологических основ проявления судорожной активности на фоне сердечной недостаточности имеет значение не только для теории современной нейробиологии, но и открывает перспективу для поиска новых эффективных способов антисудорожной коррекции, позволяющих предотвратить или снизить постэпилептические повреждения мозга при нейрокардиальных синдромах.

11.3. Постсудорожные изменения в системе нейрон-глия и их связь с резистентностью организма к гипоксии

Многочисленные исследования в области эпилептологии указывают на то, что гипоксемия является важным элементом патогенетических механизмов судорожных состояний разного генеза [131, 195, 347, 415, 560]. Однако мало изучена зависимость компенсаторно-восстановительных возможностей мозга в постиктальный период от индивидуальной чувствительности организма к гипоксии. Известно, что постсудорожный синдром часто сопровождается тяжелыми неврологическими нарушениями, в основе которых лежат структурно-метаболические изменения в ЦНС.

В связи с этим у двух групп крыс линии Wistar, обладающих высокой (ВУ) и низкой (НУ) устойчивостью к гипоксии, изучена динамика изменения судорожной активности после судорог, индуцированных пентилентетразолом (ПТЗ), а также постиктальное восстановление внутриклеточных процессов в системе нейрон-глия центральных МА-ергических ядер мозга.

Пороговую дозу ПТЗ, необходимую для проявления судорог, определяли индивидуально для каждого животного и выражали ее в мг/кг массы. Эта величина служила показателем судорожной активности экспериментальных животных.

Таблица 22

Динамика изменения судорожной активности после однократных судорог, индуцированных ПТЗ

Время после судорог (ч)	**Доза ПТЗ мг/кг**	
	ВУ животные	**НУ животные**
Контроль	25,17 ± 1,55	23,47 ± 1,68
24	18,88 ± 1,34 $P < 0,01$	15,52 ± 1,03 $P < 0,01$
36	22,08 ± 1,08	14,31 ± 0,59 $P < 0,001$
48	23,16 ± 1,78	25,34 ± 1,74

После однократных судорог у животных обеих групп определяли изменения судорожной активности в течение 48 ч. Для этих целей исследованный постиктальный период (48 ч) разделили на три периода (24, 36 и 48 ч). В каждый из них вновь определяли индивидуальную пороговую дозу ПТЗ, вызывающую судорожную реакцию (как описано выше). Чтобы исключить постсудорожную «раскачку», в каждый период брали отдельную группу животных.

Результаты исследований показали, что исходные уровни пороговых доз ПТЗ, вызывающих клонико-тонические судороги у ВУ и НУ крыс, статистически достоверно не различаются (табл. 22). Однако после судорожного припадка у животных обеих групп происходит повышение судорожной реактивности, которая в дальнейшем имеет индивидуальную динамику изменений. Так, через 24 ч судорожная активность ВУ и НУ животных повышается, о чем свидетельствует снижение (на 25 и 34%) по сравнению с контролем пороговых доз ПТЗ. Через 36 ч судорожная активность ВУ крыс снижается и достигает контрольного уровня, тогда как у НУ животных она остается ниже контроля на 39% и только к 48 ч статистически достоверно не отличается от него.

Полученные результаты дают основание полагать, что разная продолжительность сохранения повышенной судорожной активности у животных исследованных групп в постиктальный период неодинаково сказывается на компенсаторно-восстановительных возможностях ЦНС. Их снижение может быть патогенетической основой возникновения повторных судорог, которые вызывают еще более глубокие повреждения мозга [44, 194, 330, 407]. Учитывая то, что тяжесть судорожного припадка в значительной мере зависит от индивидуальной устойчивости организма к гипоксии [150, 151, 347], важно выяснить связь индивидуальной резистентности организма к гипоксии

с репарационными возможностями клеточных структур мозга и их уязвимостью в постиктальный период. Эти результаты могут служить основой для разработки способов целенаправленной коррекции пролонгированного усугубления судорожного состояния.

Высокая пластичность и функциональное состояние клеточных структур мозга в значительной мере обусловлены их метаболическими возможностями. Для каждого функционального состояния нейрона характерна экспрессия конкретных генов, обеспечивающая внутриклеточный синтез соответствующих РНК и белков. Поэтому качественные и количественные изменения содержания РНК и белков в системе нейрон-глия являются интегративными показателями функциональных возможностей различных структур мозга [35, 36, 129, 180, 319, 384].

Известно, что тяжесть любого функционального нарушения определяется степенью повреждения клеточных структур. В связи с этим изучена динамика изменений содержания РНК в системе нейрон-глия центральных МА-ергических ядер мозга в постсудорожный период. Эти ядра являются медиаторными центрами, они моносинаптически иннервируют многие отделы мозга и играют важную роль в проявлении судорожной активности [309, 310]. Однако неизвестна их роль в реализации компенсаторно-восстановительных процессов после судорог.

Определение внутриклеточного содержания РНК (на 95% это рибосомальная РНК) в цитоплазме нейронов и сателлитных глиоцитов проводили с помощью сканирующей цитоспектрофотометрии в видимой области спектра [1, 10, 203]. При цитохимических исследованиях МА-ергических ядер мозга брали только те субъядра, которые, судя по данным литературы, проявляют сильную люминесценцию при выявлении соответствующих моноаминов: группа клеток А9 компактной зоны черной субстанции (ЧС), группа клеток В7 дорсального ядра шва (ДЯШ) [24], а также группа овальных клеток каудальной части синего пятна (СП) [18]. Границы ядер выявляли по стереотаксическому атласу мозга взрослых крыс [440].

Установлено, что повышенная судорожная активность, имевшая место у ВУ и НУ животных через 12 ч после судорог, сопровождается значительным снижением (на 33 и 32%) содержания РНК в нейронах компактной зоны черной субстанции (рис. 55). Аналогичный характер сдвигов был и в сателлитных глиоцитах. Через 24 ч уменьшение содержания РНК (на 21%) обнаружено в цитоплазме нейронов ВУ крыс, тогда как у НУ животных оно остается ниже контроля не только в нервных, но и в глиальных клетках-сателлитах (на 35 и 27% соответственно).



Рис. 55. Изменения содержания РНК в цитоплазме нейронов ▨ компактной зоны черной субстанции и их сателлитных глиоцитах □ в постсудорожный период у животных с высокой и низкой резистентностью к гипоксии (в% к контролю, принятому за 100%). * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

Таблица 23

Изменения объемов цитоплазмы нейронов и глиоцитов (в мкм^3) компактной зоны черной субстанции (в числителе), а также концентрации в них РНК (в условных единицах, в знаменателе) в постсудорожный период

Время после судорог (ч)	Высокоустойчивые животные		Низкоустойчивые животные	
	Компактная зона черной субстанции			
	Нейроны	Глия	Нейроны	Глия
Контроль	1077 ± 56 / 2,16 ± 0,09	63 ± 4,35 / 2,51 ± 0,11	1077 ± 56 / 2,16 ± 0,09	63 ± 4,35 / 2,51 ± 0,11
12	897 ± 29,6 * / 1,71 ± 0,07 **	59 ± 3,34 / 1,97 ± 0,10 **	850 ± 36 * / 1,84 ± 0,06 *	60 ± 3,66 / 1,76 ± 0,08 ***
24	1120 ± 53 / 1,63 ± 0,06 ***	66 ± 3,23 / 2,48 ± 0,10	872 ± 44 * / 1,73 ± 0,07 **	66 ± 3,87 / 1,75 ± 0,11 **
36	991 ± 67 / 2,77 ± 0,13 **	61 ± 3,47 / 2,43 ± 0,16	819 ± 46 ** / 2,54 ± 0,10 *	62 ± 3,97 / 1,88 ± 0,09 **
48	1055 ± 58 / 2,26 ± 0,16	64 ± 4,27 / 2,38 ± 0,17	1045 ± 81 / 2,36 ± 0,11	65 ± 4,62 / 1,84 ± 0,08 **

Примечание: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001.

Разный характер изменений в клеточных структурах компактной зоны черной субстанции выявлен у животных исследованных групп и через 36 ч после судорог. Так, снижение СА у ВУ животных

сопровождается статистически достоверным увеличением содержания РНК в цитоплазме нейронов, а у НУ крыс повышенная судорожная реактивность приводит к уменьшению (на 26%) РНК в глиоцитах. Аналогичные изменения у НУ животных сохраняются в течение 48 ч после судорог, тогда как в системе нейрон-глия ВУ крыс статистически достоверных сдвигов не обнаружено.

Известно, что перестройки внутриклеточного метаболизма мозга при функциональных нагрузках сопровождаются изменениями объемов клеточных структур. При этом динамика изменения в них концентрации РНК отражает общую синтетическую активность отдельных клеток. Исходя из этого, мы изучили динамику изменения объемов нервных и глиальных клеток, а также концентрации в них РНК, уровень которой не всегда аналогичен ее содержанию. Установлено, что повышение судорожной активности ВУ и НУ животных через 12 ч после судорог сопровождается не только значительным снижением содержания внутриклеточной РНК в системе нейрон-глия компактной зоны черной субстанции, но и уменьшением объемов цитоплазмы нейронов у животных обеих групп (табл. 23). При этом концентрация РНК в нервных и глиальных клетках у крыс обеих групп значительно ниже контроля. Через 24 ч снижение количества РНК в цитоплазме нейронов компактной зоны черной субстанции НУ животных обусловлено одновременным уменьшением объема цитоплазмы нейронов и концентрации в ней РНК на 19 и 20% соответственно. Причем объем нейронов остается ниже контроля (на 24%) и через 36 ч после судорог, тогда как концентрация РНК увеличивается. Уменьшение содержания РНК, выявленное в цитоплазме нейронов ВУ крыс, через 24 ч после судорог обусловлено снижением ее концентрации.

Восстановление контрольного уровня судорожной реактивности, выявленное у животных обеих групп через 48 ч после судорог, сопровождается неоднозначными изменениями в системе нейрон-глия компактной зоны черной субстанции этих животных. Так, у ВУ животных статистически достоверных изменений не обнаружено, тогда как у НУ концентрация и содержание РНК в сателлитной глии остаются значительно ниже контроля.

Анализ полученных результатов показал, что повышенная судорожная активность, сохраняющаяся в течение 24 ч после судорог, приводит к снижению концентрации и содержания РНК в системе нейрон-глия ДА-ергического ядра ВУ и НУ животных. У последних эти изменения сопровождаются уменьшением объема цитоплазмы нейронов, которое сохраняется в течение 36 ч после судорог. Кроме того, установлено, что через 48 ч у ВУ крыс восстанавливается контроль-

ный уровень содержания РНК в нервных и глиальных клетках компактной зоны черной субстанции, тогда как у НУ в это время сохраняется выраженное снижение РНК в глиоцитах.

Иной характер сдвигов выявлен в нейронах норадренергического ядра (locus coeruleus). Повышенная судорожная активность, имевшая место у ВУ крыс, через 12 и 24 ч после судорог сопровождается увеличением содержания РНК в цитоплазме нейронов синего пятна на 22 и 27% (рис. 56). Тогда как в глиальных клетках статистически достоверных сдвигов не обнаружено. После снижения судорожной реактивности, возникающего у этих животных через 36 ч, не обнаружено статистически значимых изменений в системе нейрон-глия.

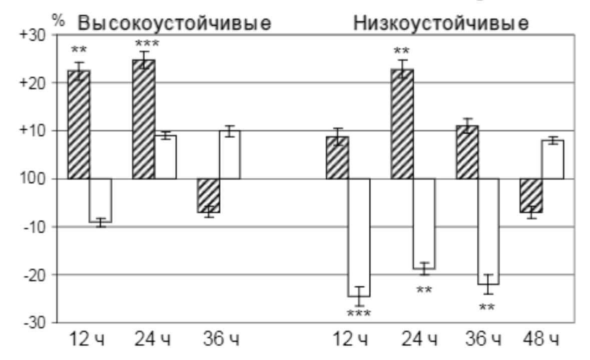


Рис. 56. Изменения содержания РНК в цитоплазме нейронов синего пятна ▨ и их сателлитных глиоцитах ☐ в постсудорожный период у животных с высокой и низкой резистентностью к гипоксии (в% к контролю, принятому за 100%). * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

У НУ животных повышенная судорожная активность, сохраняющаяся в течение 36 ч, приводит к статистически достоверному уменьшению содержания РНК в глиоцитах синего пятна через 12, 24 и 36 ч. Его восстановление у животных этой группы выявлено лишь через 48 ч после судорожного припадка. Увеличение содержания РНК в нейронах синего пятна ВУ животных через 12 и 24 ч сопровождается увеличением объема цитоплазмы нейронов на 31 и 29%, тогда как концентрация в ней РНК не изменяется (табл. 24). У НУ крыс выявлен иной характер сдвигов. Через 12 ч после судорог объем цитоплазмы нейронов синего пятна увеличивается на 27%, тогда как концентрация РНК здесь снижается на 29%. Увеличение (на 24%) объема цитоплазмы нервных клеток сохраняется и через 24 ч, однако оно не сопровождается изменением концентрации РНК. В глиоцитах синего пятна НУ животных в течение 12, 24 и 36 ч происходит снижение концентрации РНК на 32, 26 и 22% соответственно.

Таблица 24

Изменения объемов цитоплазмы нейронов и глиоцитов в (мкм^3) синего пятна (в числителе), а также концентрации в них РНК (в условных единицах, в знаменателе) в постсудорожный период

Время после судорог (ч)	Высокоустойчивые животные		Низкоустойчивые животные	
	Синее пятно			
	Нейроны	Глия	Нейроны	Глия
Контроль	937 ± 49 2,13 ± 0,10	47 ± 2,71 2,37 ± 0,11	937 ± 49 2,13 ± 0,10	47 ± 2,71 2,37 ± 0,11
12	1227 ± 53 *** 1,98 ± 0,17	46 ± 2,91 2,19 ± 0,17	1190 ± 50 ** 1,58 ± 0,07**	50 ± 2,87 1,63 ± 0,11***
24	1209 ± 5,01 *** 2,05 ± 0,14	49 ± 3,34 2,48 ± 0,16	1162 ± 60 * 2,11 ± 0,14	52 ± 3,95 1,76 ± 0,1 **
36	965 ± 59 1,92 ± 0,10	51 ± 3,42 2,41 ± 0,18	1003 ± 77 2,21 ± 0,17	45 ± 2,37 1,91 ± 0,08 **
48			955 ± 54 1,94 ± 0,14	49 ± 2,98 2,44 ± 0,19

Примечание: * – Р < 0,05; ** – Р < 0,01; *** – Р < 0,001.

Таким образом, внутриклеточные перестройки в системе нейрон-глия синего пятна, связанные с повышением судорожной активности в постсудорожный период, у ВУ и НУ животных происходят по-разному. Так, у ВУ крыс они обусловлены увеличением содержания РНК в цитоплазме нейронов, тогда как у НУ происходит выраженное снижение содержания РНК главным образом в глиоцитах. Кроме того, в клеточных структурах синего пятна, как и в черной субстанции, восстановление содержания РНК у ВУ животных происходит раньше, чем у НУ.

Различная динамика внутриклеточных изменений выявлена у ВУ и НУ животных при изучении восстановления структурно-метаболических сдвигов в системе нейрон-глия дорсального ядра шва. Так, через 12 ч после судорог содержание РНК в цитоплазме нейронов ВУ животных снижается на 25%, тогда как в глиоцитах статистически достоверных изменений не обнаружено (рис. 57). У НУ крыс количество РНК уменьшалось не только в нейронах, но и в сателлитных глиоцитах (на 23 и 20% соответственно). Через 24 ч после судорожного припадка у ВУ животных содержание РНК снижается только в сателлитной глии, а через 36 ч статистически значимых сдвигов в системе нейрон-глия не выявлено. В нейронах дорсального ядра шва НУ крыс содержание РНК остается ниже контрольного уровня в течение 36 ч

после судорог. Через 48 ч у этих животных обнаружено увеличение содержания РНК в нейронах (на 23%) и снижение в глиоцитах (на 18%).

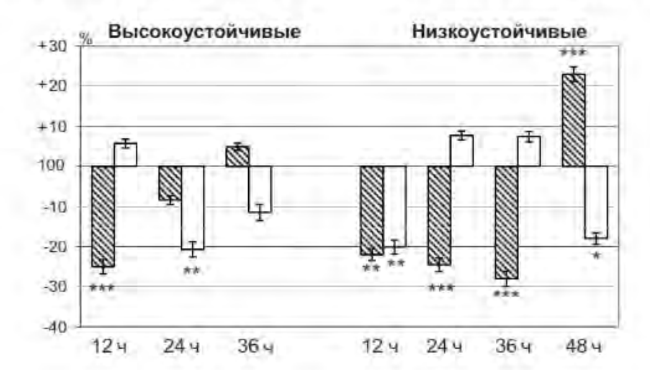


Рис. 57. Изменения содержания РНК в цитоплазме нейронов ▨ дорсального ядра шва и их сателлитных глиоцитах ☐ в постсудорожный период у животных с высокой и низкой резистентностью к гипоксии (в% к контролю, принятому за 100%). * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001

Таблица 25

Изменения объемов цитоплазмы нейронов и глиоцитов (в мкм^3) дорсального ядра шва (в числителе), а также концентрации в них РНК (в условных единицах, в знаменателе) в постсудорожный период

Время после судорог (ч)	Высокоустойчивые животные		Низкоустойчивые животные	
	Дорсальные ядра шва			
	Нейроны	Глия	Нейроны	Глия
Контроль	1273 ± 85,3 / 2,17 ± 0,12	52 ± 3,48 / 2,40 ± 0,11	1273 ± 85,3 / 2,17 ± 0,12	52 ± 3,48 / 2,40 ± 0,11
12	1362 ± 86 / 1,52 ± 0,09 ***	48 ± 3,34 / 2,73 ± 0,17	1311 ± 88 / 1,64 ± 0,09*	56 ± 4,52 / 1,80 ± 0,06***
24	1133 ± 94 / 2,23 ± 0,18	54 ± 3,53 / 1,84 ± 0,09 **	1388 ± 99 / 1,50 ± 0,07***	51 ± 2,77 / 2,62 ± 0,17
36	1247 ± 95 / 2,32 ± 0,13	47 ± 3,01 / 2,35 ± 0,12	1234 ± 53 / 1,61 ± 0,07**	54 ± 3,31 / 2,50 ± 0,17
48			1171 ± 87 / 2,90 ± 0,14**	54 ± 3,09 / 1,90 ± 0,08 **

Примечание: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001.

Снижение содержания РНК, обнаруженное в нейронах или глиоцитах дорсального ядра шва у ВУ животных через 12 и 24 ч, обусловлено уменьшением в этих клетках концентрации исследованных макромолекул (табл. 25). Аналогичный характер сдвигов обнаружен и в нейронах НУ крыс через 12, 24 и 36 ч.

Анализ результатов, представленных в данном разделе, свидетельствует о регионально-специфическом характере изменений, обеспечивающих внутриклеточные процессы восстановления в исследованных отделах мозга после судорог. Исходя из современных представлений о функционально-метаболических взаимоотношениях в системе нейрон-глия, значительное уменьшение содержания РНК или белков, обнаруженное не только в нейронах, но и в окружающих их сателлитных глиоцитах, свидетельствует о перенапряжении этих структур и снижении синтеза внутриклеточных макромолекул [284, 296]. Поэтому в первые сутки после судорог у животных обеих групп оказываются более уязвимыми клеточные структуры дофамин- и серотонинергического ядер (ЧС и ДЯШ), принимающих участие в формировании стресс-лимитирующих механизмов [110, 111]. Здесь обнаружено выраженное снижение содержания РНК. Кроме того, установлено, что в исследованных МА-ергических ядрах мозга ВУ животных восстановление внутриклеточных процессов после судорог идет быстрее, чем у НУ. Несмотря на то, что через 48 ч после судорог судорожная активность у НУ животных снижается до уровня контроля, однако полного восстановления внутриклеточных изменений в системе нейрон-глия дофамин- и серотонинергического ядер не происходит. Это свидетельствует о том, что снижение судорожной активности не всегда отражает эффективность постсудорожного восстановления нарушенных внутриклеточных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия является одним из наиболее серьезных и распространенных неврологических заболеваний. Им страдают около 50 миллионов людей во всем мире [345, 482]. Возникающие при этом неврологические расстройства нередко вызывают вегето-висцеральные дисфункции, нарушая в том числе регуляцию сердечно-сосудистой системы [340, 448, 496]. Церебральные нарушения, провоцирующие сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, имеют наиболее неблагоприятный прогноз и высокую смертность пациентов [308, 399, 493, 500, 526].

Исследования позволили провести комплексное изучение физиологической взаимообусловленности церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при коморбидных кардиоцеребральных дисфункциях, обусловленных судорожной активностью разного генеза, выяснить их особенности, а также возможности коррекции.

Анализ результатов мониторинга ВСР выявил, что при разном уровне СА, индуцированной пентилентетразоловым (ПТЗ) киндлингом (7- и 27-суточный киндлинг), преобладают разные механизмы регуляции сердечного ритма. Даже непродолжительное формирование СА субконвульсивной дозой ПТЗ оказывает модулирующее влияние на вегетативную регуляцию сердца. Так, повышенная СА в течение 7 дней приводит к увеличению индекса напряжения и снижению общей мощности спектра. При этом симпато-вагальный индекс (LF/HF) снижается более чем в 3 раза. Последнее указывает на относительное усиление парасимпатического тонуса. В отличие от этого, прогрессирующее нарастание СА мозга в течение 27 суток сопровождается значительным увеличением симпато-вагального индекса. Причем если после 7-дневного киндлинга его уменьшение происходит как за счет повышения вагусной, так и снижения симпатической активности, то после 27-дневного киндлинга вегетативный баланс смещается в сторону увеличения симпатических влияний на сердце и снижения парасимпатических.

В настоящее время хорошо известно защитное действие вагусной активности. Ваготония сопровождается снижением HR, увеличением коронарной перфузии, электрической стабилизацией миокарда, а снижение вагусной активности коррелирует с повышением риска внезапной сердечной смерти при эпилепсии [312]. Снижение индекса LF/HF после 7-дневного киндлинга отражает компенсаторную реакцию вегетативной нервной системы. Однако увеличение стрессового

индекса указывает на то, что достигнутый результат получен ценой значительного напряжения механизмов регуляции. Обнаруженное в это время увеличение QTc, TpeakTend, а также снижение SDNN и TP свидетельствуют о том, что компенсаторные механизмы не могут предотвратить высокий риск возникновения жизнеугрожающих аритмий. Пролонгированная СА в течение 27 дней, сопровождающаяся смещением вегетативного баланса в сторону роста тонуса симпатической системы, может привести к декомпенсации и донозологическому состоянию.

В связи с этим одна из важных проблем прикладной физиологии заключается в поиске адекватных предикторов кардиальных нарушений при прогрессирующей судорожной активности. Для решения этого вопроса проведено комплексное физиологическое исследование инотропных и люзитропных резервов миокарда в зависимости от судорожной активности мозга. Исследования показали, что повышение СА снижает порог ишемии и толерантность к нагрузке при стресс-тесте с добутамином. Для выявления причин снижения толерантности в клинической и экспериментальной кардиологии выполняют стресс-ЭхоКГ с определением резерва систолической и диастолической функций [119].

Сопоставление динамики показателей систолической функции (ФВ, УО, СВ, ССЦУВ) при стресс-нагрузке у животных с высокой СА (27-дневный киндлинг) и у контрольных животных выявило более раннее и тяжелое истощение систолического резерва на фоне СА. Одной из причин снижения систолического резерва при СА является чрезмерное повышение катехоламинов в крови и гиперактивация симпатической нервной системы. При эпилепсии эти изменения вызывают спазм, микроваскулярную обструкцию коронарных сосудов, станнинг миокарда и обратимое нарушение локальной сократимости ЛЖ [364, 365].

Изучение СВ, отражающего интегративный тканевой кровоток, показало, что СА при максимальной нагрузке (ишемии миокарда) сопровождается снижением СВ, тогда как у контрольных животных в этот период изменений не обнаружено. Полученные результаты дают основание полагать, что СА при функциональной нагрузке является одним из факторов снижения интегративной тканевой перфузии.

Снижение максимальной скорости расслабления миокарда и диастолического резерва после 7-суточного киндлинга происходит при меньшей нагрузке, чем у контрольных животных. Это может быть обусловлено тем, что стресс-нагрузка, вызывающая ишемию миокарда,

приводит к нарушению диастолического расслабления за счет задержки снижения концентрации Ca^{2+} в цитозоле и инактивации актин-миозиновых мостиков [22, 572].

Нарастающая функциональная нагрузка на фоне высокой СА (27-суточный киндлинг) не приводит к увеличению скорости релаксации, что свидетельствует о недостаточности диастолического резерва. У этих животных максимальная нагрузка вызывает более тяжелое нарушение диастолической функции. После 7-суточного киндлинга снижение диастолического резерва происходит раньше систолической дисфункции. Известно, что длительное сохранение диастолической дисфункции приводит к развитию диастолической сердечной недостаточности, что значительно ухудшает прогноз [22]. Поэтому уменьшение диастолического резерва при нагрузочной пробе может являться прогностическим критерием развития кардиальной патологии при прогрессировании СА.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение СА сопровождается снижением функционального резерва ССС. При этом снижение диастолического резерва, которое предшествует систолической дисфункции при стресс-тесте, может служить предиктором возникновения кардиальной патологии, обусловленной повышенной СА.

Известно, что судорожный синдром имеет полиэтиологичную природу [288]. При этом для разных типов судорог характерны структурно-функциональные повреждения в разных селективно чувствительных отделах мозга [124, 281, 300], что может неодинаково сказываться на центральных механизмах вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Поэтому важно выяснить, существуют ли особенности постиктальных физиологических механизмов гемодинамических изменений в зависимости от этиологии судорожных факторов, провоцирующих конвульсивные судорожные припадки.

Для изучения этого вопроса после судорог, индуцированных у крыс линии К. – М. аудиогенным раздражителем, а у крыс линии Wistar – пентилентетразолом, проводили комплексную оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, которая включала изучение изменений параметров гемодинамики венозной системы, правого желудочка, легочной артерии, левого желудочка, артериальной системы.

Результаты исследования показали, что судороги, спровоцированные факторами разной природы, вызывают одинаково тяжелые гемодинамические изменения. Возникающие судороги сопровождаются

критическим повышением артериального давления на фоне возрастания периферического сосудистого сопротивления. Высокая постнагрузка (АД и ОПСС) вызывает повышение работы ЛЖ и напряжение его стенок. При этом не выявлено увеличение объемных (УО) и скоростных (СВ) показателей ЛЖ. Исследование локальной сократимости и релаксации ЗС позволило обнаружить ранние ЭхоКГ признаки ишемии миокарда ЛЖ. В обоих вариантах исследования выявлены аналогичные изменения параметров гемодинамики, характеризующих постнагрузку (ЛСС, ИЛСС, ДЛАср) и работу (индекс работы ПЖ, индекс ударной работы ПЖ) правого желудочка. Таким образом, комплексная физиологическая оценка постиктальных изменений гемодинамики не выявила различий после судорог, индуцированных этиологически разными факторами.

В связи с этим предстояло выяснить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы не только при конвульсивном синдроме, но и при прогрессирующей неконвульсивной (абсансной) эпилепсии и ее лечении. Актуальность этого вопроса обусловлена тем, что абсансная эпилепсия (АЭ) встречается главным образом в детском и юношеском возрасте [67, 96, 279, 334, 434, 544], когда происходят значительные возрастные перестройки функциональных возможностей ССС [19]. Кроме того, механизмы неконвульсивной эпилепсии отличаются от конвульсивных форм эпилепсии, сопровождающихся тонико-клоническими судорогами [31, 279, 334, 520]. Согласно результатам исследования разных авторов, АЭ составляет 6,5–12% среди других видов эпилепсии [31, 279, 520]. В последние годы появились работы, свидетельствующие о появлении АЭ в младенческом возрасте [251, 499]. Причем у 40% этих детей высокая спайк-волновая активность сохраняется очень долго. Это негативно сказывается не только на становлении функциональных возможностей мозга ребенка, но и на висцеральных органах. Несмотря на то, что фундаментальные механизмы АЭ достаточно хорошо исследованы [31, 67, 96], ее влияние на состояние ССС во многом не изучено.

Многочисленные исследования нейрофизиологических механизмов, провоцирующих спонтанное возникновение SWD-активности у крыс линии WAG/Rij, обнаружили принципиальное сходство с аналогичными механизмами у пациентов с абсансной эпилепсией [31, 263, 291, 378]. В связи с этим генетически детерминированная абсансная эпилепсия у крыс линии WAG/Rij признана оптимальной моделью для изучения неконвульсивной формы эпилепсии и ее лечения у человека [32, 378].

Хорошо известно, что характерным проявлением АЭ является спонтанная генерализованная спайк-волновая активность (spike-wave discharges – SWDs) мозга, обусловленная патологическими процессами в нейрональной таламокортикальной сети [31, 234, 503, 565]. Однако мнения авторов о дисфункциях сердца, возникающих на фоне абсансной эпилепсии, и особенно при лечении судорожных состояний, нередко расходятся [292, 324, 374, 376, 449, 484]. Абсансная эпилепсия принципиально отличается от других форм эпилепсии, поэтому представляется важным изучить функциональные особенности гемодинамики и вегетативной регуляции сердца при прогрессирующей неконвульсивной эпилепсии и ее лечении у крыс линии WAG/Rij с генетически детерминированной абсансной эпилепсией.

Исследование животных 6-, 9- и 12-месячного возраста выявило возраст-зависимое увеличение их СА. Это согласуется с исследованиями других авторов, которые также обнаружили многократное увеличение количества эпилептических разрядов и их продолжительности в период с 3-го по 12-й месяцы жизни у крыс линии WAG/Rij [263].

Согласно анализу результатов мониторинга ВСР, у 9-месячных животных, по сравнению с 6-месячными, снижена мощность спектра и увеличен симпато-вагальный индекс, что указывает на повышение активности симпатического звена регуляции. Дальнейшее нарастание SWD-активности у 12-месячных животных сопровождается глубокими изменениями механизмов не только симпатической, но и парасимпатической регуляции функций сердца. Более того, у 12-месячных животных, по сравнению с 9-месячными, увеличивается легочное сосудистое сопротивление и общее периферическое сопротивление, тогда как у 6- и 9-месячных животных показатели гемодинамики статистически достоверно не отличались.

Таким образом, возраст-зависимое увеличение СА при АЭ усугубляет изменения гемодинамики и вегетативной регуляции сердечного ритма. При этом увеличивается интервал реполяризации левого желудочка, что повышает риск возникновения жизнеугрожающих аритмий.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективных препаратов нового поколения значительно расширило возможности медикаментозной терапии АЭ. Однако некоторые противосудорожные препараты могут нарушать механизмы вегетативной регуляции сердца, что служит причиной возникновения фатальных желудочковых аритмий [376, 496]. В связи с этим предстояло выяснить влияние

фармакологически обусловленного снижения СА на характер вегетативной регуляции ССС. Для решения этого вопроса использовали конвулекс как антиабсансный препарат первой очереди выбора.

Судя по результатам анализа ВСР, снижение СА мозга конвулексом у 6- и 9-месячных животных уменьшает симпато-вагальный индекс, что отражает улучшение функционального состояния сердца. Аналогичное улучшение показателей ВСР обнаружено у людей после их лечения другими противосудорожными препаратами [324]. Полученные данные согласуются с клиническими и экспериментальными исследованиями, которые показали, что стимуляция вагуса улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма и ослабляет сердечную недостаточность при судорожных состояниях [448], а снижение вагусной активности коррелирует с повышением риска внезапной сердечной смерти при эпилепсии [312, 527].

Вместе с тем у животных с разным уровнем СА снижение SWD после лечения конвулексом не всегда однозначно влияет на ВСР. Так, противосудорожная терапия конвулексом снижает пик-волновую активность у 12-месячных животных, однако в отличие от 6- и 9-месячных крыс не улучшает измененную кардиальную регуляцию и не снижает увеличенный интервал реполяризации левого желудочка. Одна из важных причин заключается в том, что расстройства сердечно-сосудистой системы, обнаруженные у животных с абсансной эпилепсией, в значительной мере связаны с нарушениями центральных механизмов регуляции вегетативных функций [202, 567]. Эти нарушения обусловлены хроническими изменениями в вегетативных центрах, которые постоянно стимулируются или блокируются повторяющимися пик-волновыми разрядами.

Таким образом, возраст-зависимое увеличение СА у крыс линии WAG/Rij усугубляет изменения гемодинамики и вегетативной регуляции сердечного ритма. При этом увеличивается интервал реполяризации левого желудочка, что провоцирует угрозу возникновения внезапной сердечной смерти. Снижение СА с помощью конвулекса дает возможность улучшить вегетативную регуляцию сердца. Однако такая возможность сохраняется до тех пор, пока прогрессирующая СА не достигает определенного уровня. В дальнейшем антисудорожная терапия снижает СА, однако это не улучшает нарушенную кардиальную регуляцию.

Учитывая полученные результаты, необходимо решить вопрос о влиянии разных антисудорожных препаратов на функциональные возможности сердца. Для его решения изучены особенности регуля-

ции сердечного ритма и стресс-индуцированный порог возникновения коронарной ишемии у крыс линии WAG/Rij до и после лечения разными антиабсансными препаратами. Поскольку крысы линии WAG/Rij имеют выраженную депрессивность [483], а также дефицит активности мезолимбической дофаминергической системы [16], для их лечения выбраны антиабсансные препараты (ламотриджин и конвулекс), обладающие, во-первых, разным антидепрессивным эффектом, во-вторых, по-разному влияющие на состояние МА-ергических систем мозга и различающиеся антиэпилептическими механизмами [498]. Для оценки резервных функциональных возможностей миокарда на фоне лечения ламотриджином и конвулексом использовали общепринятый стресс-ЭхоКГ тест с добутамином, сопоставимый с максимальной физической нагрузкой [502].

Установлено, что после лечения конвулексом ишемические изменения миокарда у животных с абсансной эпилепсией возникают при меньшей функциональной нагрузке и более низкой ФВ, чем при лечении ламотриджином. Это указывает на то, что функциональные возможности сердца после лечения абсансной эпилепсии ламотриджином выше, чем после лечения конвулексом.

Судя по результатам анализа ВСР, одна из причин разных функциональных возможностей сердца после лечения абсансной эпилепсии конвулексом и ламотриджином связана с особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма при нарастающей нагрузке. В момент ишемических изменений миокарда на фоне лечения абсансной эпилепсии конвулексом парасимпатический тонус значительно ниже, чем после лечения ламотриджином.

Таким образом, полученные результаты позволили оценить функциональные возможности сердца при нарастающей стресс-индуцированной нагрузке после лечения абсансной эпилепсии противосудорожными препаратами разного типа действия. Функциональная нагрузка на фоне лечения конвулексом и ламотриджином по-разному влияет на динамику изменения вариабельности сердечного ритма, гемодинамические показатели сердца и потенциальные возможности возникновения жизнеугрожающих аритмий. Ухудшение гемодинамических показателей сердца, а также ишемические изменения миокарда после лечения конвулексом возникают при меньшей функциональной нагрузке на фоне более выраженного снижения парасимпатического тонуса и ВСР, чем после лечения ламотриджином. Это дает основание полагать, что сердце животных, получавших конвулекс, имеет меньшие функциональные возможности, поэтому его

декомпенсация и донозологическое состояние при стресс-индуцированной нагрузке возникали раньше.

Учитывая то, что эпилептическая активность мозга в разное время суток может существенно изменяться [452], для эффективной терапии абсансной эпилепсии и связанных с ней кардиальных дисфункций необходимо понимание циркадных особенностей проявления кардиоцеребральных нарушений. Неравномерное распределение пик-волновой активности мозга в течение суток может влиять на характер вегетативной регуляции сердечного ритма и функциональные возможности сердца. Изучение этого вопроса позволит не только понять механизмы взаимосвязи повышенной пик-волновой активности и функционального состояния сердца в разное время суток, но и выявить периоды его наибольшей уязвимости на фоне абсансной эпилепсии. Это особенно необходимо для подбора эффективной терапии пациентам, страдающим этим недугом, поскольку некоторые противосудорожные препараты нарушают вегетативную регуляцию сердца [376, 496] и могут быть причиной жизнеугрожающих аритмий, которые наиболее часто возникают ночью [429]. В связи с этим у крыс линии WAG/Rij с генетически детерминированной неконвульсивной эпилепсией изучены циркадные изменения СА и их влияние на функциональные возможности сердца, которые выявляли с помощью стресс-ЭхоКГ теста с добутамином.

Анализ суточной записи ЭЭГ выявил неравномерное распределение в течение суток не только количества, но и продолжительности SWD. Максимальное их количество возникало ночью, ранним утром и вечером, в то время как минимальное обнаружено днем. Повышение СА в темное время суток также обнаружено при работе с другими моделями эпилепсии [452, 524]. Установлено, что при абсансной эпилепсии количество SWD в течение суток зависит от функциональной активности организма [505].

Снижение общей мощности спектра в ночное время при меньшей функциональной нагрузке, а также ранние ишемические изменения в миокарде при стресс-тесте свидетельствуют о перенапряжении регуляторных систем и последующем срыве их функциональных возможностей.

Разная динамика проявления дисбаланса вегетативной регуляции сердечного ритма при нарастающей стрессовой нагрузке ночью и днем свидетельствует о том, что в течение суток сердце животных с абсансной эпилепсией имеет неодинаковый уровень функциональных возможностей. В ночное время, когда возникает максимальное количество SWD,

функциональные возможности сердца снижены и их поддержание обеспечивается бóльшим напряжением регуляторных механизмов. Поэтому при стресс-тесте в ночное время ишемические изменения в миокарде возникают при меньшей нагрузке, чем днем, когда пик-волновая активность ниже. Эти результаты согласуются с исследованиями, которыми установлено, что внезапная сердечная смерть при эпилепсии встречается главным образом ночью [362, 428]. В настоящее время мало данных, объясняющих патологические циркадные изменения ВСР при эпилепсии [258]. Выявленная тенденция циркадных изменений вегетативной регуляции сердечного ритма свидетельствует о том, что эффективная терапия функционального состояния сердца при неконвульсивной эпилепсии может быть обеспечена с позиций учета индивидуальной циркадности пик-волновой активности мозга.

Проведенные исследования выявили механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы при разных видах эпилепсии и ее лечении. Вместе с тем известно и обратное, когда первопричина СА обусловлена кардиальной дисфункцией.

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что у значительной части людей, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), возникают нарушения церебральной гемодинамики [126, 197, 367]. Причем СН рассматривается не только как фактор риска нарушений церебральной гемодинамики, но и связанных с ней неврологических расстройств, сопровождающихся повышенной СА [197, 322, 396]. В связи с этим изучены резервные возможности ауторегуляции мозговой гемодинамики в зависимости от степени декомпенсации сердечной деятельности при прогрессирующей СН, а также выявлена ее связь с проявлением СА.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в настоящее время нет единого мнения о соотношении ауторегуляции церебральной гемодинамики и функциональных возможностей сердца при разных стадиях СН. Несоответствие результатов, полученных разными авторами [286, 367], в значительной мере обусловлено тем, что у обследованного контингента пациентов была СН разной степени тяжести.

Результаты экспериментальных исследований показали, что при ранней стадии декомпенсации (РСД) уменьшение ФВ и СВ не вызывает изменений кровотока в общей сонной и базилярной артериях. Дальнейшее усугубление СН приводит к тяжелой стадии декомпенсации (ТСД), которая сопровождается истощением механизмов ауторегуляции. В конечном счете это приводит к гипоксическим процессам, которые еще

больше усугубляют нарушенную ауторегуляцию. Так, даже умеренная гипоксия (15% O_2), действующая в течение 5 ч, постепенно ухудшает церебральную ауторегуляцию и уменьшает мозговой кровоток [421, 551]. Причем после адаптации к гипоксии церебральная ауторегуляция мозгового кровотока также остается нарушенной [337, 377].

Таким образом, можно предположить, что уменьшение объемной скорости кровотока в сонной и линейной скорости кровотока в базилярной артериях, регистрируемое у животных на стадии ТСД, отражает усугубляющееся гипоксически-ишемическое состояние мозга, которое сопровождается прогрессирующим повышением СА. Вместе с тем требуется отдельно обсудить повышение СА, обнаруженное на фоне адекватной мозговой гемодинамики и достаточно высоких резервных возможностей ауторегуляции у животных с РСД.

Причиной этого может быть вегетативный дисбаланс, лежащий в основе патогенеза сердечной недостаточности. Подтверждением служат данные о влиянии вегетативной активности на СА. Так, эфферентная стимуляция блуждающего нерва во время припадков у крыс уменьшает СА, снижает частоту сердечных сокращений, артериальное давление и мозговой кровоток [332]. Причем указанные изменения в сердечно-сосудистой системе, вызванные судорожными припадками, опосредуются через вегетативную область гипоталамуса [509]. Кроме того, при СН в гипоталамусе значительно увеличивается активность нейросекреторных нейронов [439]. По мнению авторов, это способствует повышению симпатической активности, которое наблюдается как при сердечной дисфункции, так и при повышенной СА.

Результаты исследований дают основание полагать, что повышение СА на фоне адекватного мозгового кровотока при РСД обусловлено не гипоксией, а нейровегетативным дисбалансом, который проявляется раньше, чем нарушения церебральной гемодинамики. Прогрессирующее увеличение СА при ТСД связано с тем, что вегетативные нарушения, возникающие на стадии РСД, усугубляются гипоксическо-ишемическими процессами. В свою очередь, гипоксия приводит к накоплению в мозге возбуждающего медиатора глутамата [438], что в значительной мере обусловлено окислительным стрессом, продукцией активных форм кислорода, которые уменьшают содержание транспортеров глутамата и снижают их активность [165, 166, 240, 267]. Кроме того, гипоксия может приводить к снижению активности тормозных ГАМК-ергических механизмов, о чем свидетельствует уменьшение связывания [3Н] ГАМК со специфическими ГАМК-рецепторами в коре головного мозга [551].

Таким образом, систолическая дисфункция при ранней и тяжелой стадиях сердечной декомпенсации неодинаково сказывается на резервных возможностях ауторегуляции мозговой гемодинамики и уровне СА мозга. Причем повышение СА проявляется уже на стадии РСД, т.е. на фоне адекватного церебрального кровотока. По мере прогрессирования СН происходит значительное ухудшение церебральной гемодинамики, что влечет за собой усугубляющуюся гипоксию и еще более выраженное, чем при РСД, снижение порога СА. Результаты исследований дают основание полагать, что повышение СА мозга при СН не всегда обусловлено гипоксией, однако ее выраженность зависит от стадии сердечной декомпенсации.

Учитывая важную роль МА в патологических нарушениях мозга и вегетативной регуляции функций сердца [124], изучили метаболизм МА и моноаминсинтезирующие возможности мозга при компенсированной (КСН) и декомпенсированной (ДСН) сердечной недостаточности. Результаты исследования показали, что изменения содержания МА, обнаруженные в мозге на разных стадиях СН, обусловлены разными причинами. Так, при КСН они связаны не с гипоксией, а с центральными механизмами вегетативной регуляции компенсаторных функций, тогда как при ДСН изменения определяются главным образом циркуляторной гипоксией, возникающей при нарушении мозговой гемодинамики. В пользу этого свидетельствуют результаты транскраниальной допплерографии, которые не выявили изменений мозгового кровотока в базилярной артерии при КСН, однако обнаружили его снижение при ДСН.

Нейрохимические изменения в гипоталамусе при КСН вызваны главным образом функциональным состоянием центральных механизмов вегетативной регуляции, обеспечивающих компенсацию нарушенных функций. Так, увеличение содержания МА и продуктов их деградации (ДОФУК и 5-ОИУК) в гипоталамусе – высшем вегетативном центре – свидетельствует не только о высокой метаболической активности МА-ергических систем, но и об их функциональной значимости в вегетативной регуляции функций.

Повышение активности ДА- и СТ-ергических систем в большинстве исследованных отделов мозга связано с функциональной нагрузкой, испытываемой этими структурами при формировании церебральных процессов при КСН. Изменение метаболизма МА при КСН дает основание полагать, что состояние МА-ергических систем может быть фактором, не только способствующим, но и лимитирующим реализацию компенсаторных возможностей при СН. В пользу этого свидетельствуют

результаты исследований на животных с генетически сниженным уровнем триптофангидроксилазы и серотонина в мозге, сопровождающимся уменьшением кровяного давления и ЧСС [204]. По мнению авторов, это может быть обусловлено торможением симпатической и возбуждением парасимпатической нервной системы.

Нейрохимические изменения, обнаруженные при ДСН, главным образом связаны с циркуляторной гипоксией. Нарастающая СН приводит к длительному перенапряжению центральных механизмов регуляции, постепенному их истощению и необратимому рассогласованию взаимоотношений с механизмами вегетативной регуляции сердечной деятельности. Следствием этого является срыв компенсаторных возможностей регуляции, обеспечивавших нормальную церебральную гемодинамику, и преобладающее влияние на сердце симпатической нервной системы.

Нарушение мозговой гемодинамики при ДСН сопровождается снижением активности ДА- и СТ-ергических механизмов в исследованных отделах мозга. При этом уровень НА в них значительно увеличивается. Статистически достоверное увеличение отношения НА/СТ в большинстве отделов мозга указывает на то, что при ДСН возникает нарушение соотношения НА- и СТ-ергических механизмов регуляции с преобладанием первых. Это соответствует результатам исследований других авторов, обнаруживших, что гемодинамические реакции сопровождаются усилением НА-ергического ответа в разных отделах мозга [183]. Кроме того, активация НА-ергических нейронов в мозге может модулировать активность симпатической нервной системы, что наблюдается при СН [348]. Преобладание симпатического влияния на сердце является главной причиной возникновения жизнеугрожающих аритмий [239].

О связи СН с активностью СТ-ергической системы свидетельствуют также исследования, в которых было выявлено, что активация 5-HT 2A-рецепторов в tractus solitarius резко снижает артериальное давление и ЧСС [265]. Кроме того, у крыс с СН повышается уровень 5-HT 2A-рецепторов в мозге [243, 453]. По мнению авторов, СТ-ергическая система оказывает влияние на регуляцию сердечной деятельности, поэтому может быть связана и с патогенезом коморбидных нарушений в мозге и сердце.

Основываясь на результатах исследований и данных литературы, свидетельствующих о важной роли МА-ергических систем в проявлении взаимообусловленных изменений в мозге и сердце, мы оценили МА-синтезирующие возможности мозга при разных стадиях СН.

Функционально-нагрузочный тест (введение L-ДОФА и 5-ОТФ) показал, что метаболические возможности МА-ергических систем при КСН и ДСН разные. Введение L-ДОФА на фоне ДСН сопровождалось значительно менее выраженным увеличением содержания ДА и НА в большинстве исследованных отделов мозга, чем при КСН. Аналогичная закономерность наблюдалась при введении 5-ОТФ на фоне ДСН. Снижение моноаминсинтезирующих возможностей мозга при ДСН может быть связано с изменением активности ферментов, участвующих в синтезе МА.

Таким образом, при КСН и ДСН выявлена разная ассоциированность нарушений в мозге и сердце. Изменения содержания моноаминов, обнаруженные в мозге на разных стадиях сердечной недостаточности, обусловлены разными причинами. Повышение активности МА-ергической систем при КСН в значительной мере связано с функциональной нагрузкой, испытываемой структурами мозга при формировании церебральных процессов вегетативной регуляции компенсаторных функций сердца. Нарушение мозговой гемодинамики при ДСН приводит к снижению активности дофамин- и серотонинергической систем и рассогласованию центральных и вегетативных механизмов, обеспечивающих регуляцию сердечной деятельности. Это усугубляет СН и провоцирует повышение СА. Последняя является патогенетической основой нарушений нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности [396, 531]. Функционально-нагрузочный тест с введением предшественников синтеза дофамина и серотонина показал неодинаковые МА-синтезирующие возможности мозга при КСН и ДСН. Снижение возможностей МА-ергических систем при ДСН, вероятно, приводит к перенапряжению центральных механизмов регуляции, постепенному их истощению и срыву компенсаторных механизмов, что усугубляет прогрессирующую СН.

Это явилось основанием для изучения влияния ХСН на продолжительность сохранения повышенной СА, возникающей после однократных судорог. Полученные результаты свидетельствуют о том, что судорожный припадок у крыс с ХСН оказывает более пролонгированное травмирующее действие на мозг, чем у животных без патологии сердца. Хроническая сердечная недостаточность не только повышает уязвимость мозга после судорог, но и лимитирует его восстановительные возможности, что может стать патогенетической основой для возникновения повторных судорог.

Для эффективного лечения пациентов с кардиоцеребральным синдромом принципиально важно понимание основных физиологических

закономерностей и причин периодического усугубления в течение суток нарушения функций сердца. В связи с этим изучены суточные изменения структуры сердечного ритма при декомпенсированной ХСН, а также функционально наиболее неблагоприятные периоды, когда может возникнуть риск фатальных желудочковых аритмий.

Анализ циркадных изменений структуры сердечного ритма, регистрируемых с помощью многодневной телеметрической записи ЭКГ, показал, что в течение суток у животных с ДСН и у контрольных крыс преобладают разные механизмы регуляции сердца. У крыс с ДСН усугубление дисфункции нейровегетативных механизмов регуляции имеет своеобразную циркадную динамику. Так, снижение мощности спектра ночью и утром сопровождается сдвигом вегетативного баланса в сторону увеличения симпатических влияний на сердце, тогда как вечером обнаружено снижение симпато-вагального индекса. Кроме того, многократное увеличение количества интервалов QTc свыше 220 ms, а также TpeakTend, наиболее выраженное у животных с ДСН ночью и утром, свидетельствует о максимально высоком риске возникновения фатальных желудочковых аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти.

Полученные результаты согласуются с современной нейрогуморальной концепцией патогенеза ХСН [108, 127], заключающейся в том, что ведущим звеном в прогрессировании ХСН является длительная гиперактивация различных звеньев нейрогормональной системы. Поэтому можно полагать, что терапевтическая блокада симпатоадреналовых механизмов при ДСН наиболее эффективна в том случае, если она сбалансирована с индивидуальной циркадностью вегетативного статуса, когда пик активности препаратов, осуществляющих такую блокаду, соответствует периодам критического повышения симпатической активности.

Одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, нередко повышающих СА мозга, является ишемический инсульт (ИИ), обусловленный острым нарушением церебральной гемодинамики [232, 249, 358, 361]. При этом в нейрональных сетях выживших нейронов могут периодически возникать разряды эпилептиформного типа [512], что нередко способствует увеличению зоны инсульта [249]. Эпилептический статус не только осложняет восстановление мозга в постинсультный период, но почти 3-кратно увеличивает летальность, являясь независимым предиктором смертности [85, 549].

Многие программы лечения инсульта акцентируют внимание на выявлении и предупреждении вторичной кардиальной патологии

[411], которая может быть причиной внезапной сердечной смерти в разное время после неврологического восстановления. Так, без кардиопротективной терапии в течение 5 лет после постановки диагноза ИИ выживание больных с кардиальными повреждениями составляет 30–50% [325]. У некоторых пациентов в течение 10 лет после инсульта сердечная недостаточность может быть независимым предиктором смертности [541] или увеличивать риск возникновения повторного ИИ [564]. Высокий риск коронарных нарушений среди людей, переживших инсульт, сформировало представление о том, что инсульт должен рассматриваться как фактор, провоцирующий патологию сердца [125, 139, 159, 171, 172, 325, 539, 541].

Вместе с тем у части больных, перенесших ИИ, не возникают постинсультные судорожные состояния и серьезные вторичные осложнения сердца. Поэтому некоторые авторы считают завышенной оценку риска коронарных нарушений в постинсультный период [255, 537, 538], хотя признают, что этот вопрос недостаточно изучен. В настоящее время нет единого мнения о причинах и уровне угрозы повреждения сердца при повышении СА мозга на разных этапах ИИ. Недавно американская Ассоциация сердца и инсульта указала на необходимость уточнить первостепенные причины, провоцирующие нарушения регуляции сердца при ИИ [359]. Изучение фундаментальных вопросов этой проблемы предполагает проведение не только клинических, но и доклинических исследований на адекватных моделях лабораторных животных, где возможно контролировать параметры ишемического повреждения мозга (тяжесть, локализацию очага поражения, его площадь, глубину, объем и т.д.). В связи с этим изучено изменение гемодинамики и вегетативной регуляции сердечного ритма в зависимости от функциональных возможностей сердца и СА мозга в разные периоды после ИИ.

С помощью общепринятого стресс-теста с добутамином [535] крыс линии Wistar разделили на две группы: с высокими (I группа) и низкими (II группа) функциональными возможностями сердца. Через сутки (острый период ИИ), 5 суток (подострый период ИИ) и 35 суток (восстановительный период) после фототромбирования сосудов [398] изучали временной и спектральный анализы вариабельности сердечного ритма, а также определили СА мозга с помощью пороговой дозы ПТЗ, индуцирующей тонико-клонические судороги. В те же постинсультные периоды проводили исследования ЭхоКГ.

Анализ результатов исследования гемодинамики и ВСР не выявил различий соответствующих показателей у контрольных животных I и II групп. Согласно результатам эхокардиографии, в остром периоде

ИИ сердечно-сосудистая система испытывает повышенную функциональную нагрузку независимо от индивидуальных возможностей сердца. В подостром периоде у животных с исходно низкими функциональными возможностями сердца, в отличие от животных I группы, выявлены нарушения диастолической функции сердца. Кроме того, в остром и подостром периодах у животных с высокими и низкими функциональными возможностями сердца снижена ВСР и нарушены механизмы вегетативной регуляции функций сердца. Это согласуется с данными клинических исследований пациентов в постинсультном периоде, где установлено, что в раннем постинсультном периоде наблюдается усугубление вегетативного дисбаланса в сторону гиперактивации симпатоадреналовой системы и нарастание диастолической дисфункции [54]. Причем у больных с плохим прогнозом отношение LF/HF выше, чем с хорошим [318]. Проведенные ранее исследования указывают на то, что вегетативная дисфункция и снижение ВСР являются предикторами повышенной сердечной смертности [270, 381, 476]. Через 35 суток после ИИ (восстановительный период) у животных I группы не выявлено изменений гемодинамики, тогда как у II сохранялось пролонгированное нарушение диастолической функции сердца. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что низкие функциональные резервы миокарда могут служить предпосылкой для постинсультных нарушений гемодинамики, которые сохраняются длительное время после ИИ.

Учитывая то, что в 25–45% случаев постинсультная патология проявляется в виде повышения СА и эпилептического статуса [85, 213], у животных исследованных групп изучили порог ПТЗ-индуцированных судорог в разные периоды после ИИ. Оказалось, что в остром периоде ИИ у животных обеих групп он не отличался от контроля, тогда как в подостром был ниже контрольного уровня. В восстановительном периоде после ИИ у животных I группы судорожный порог статистически значимо не отличался от контроля, тогда как у животных II группы он был ниже контроля, что указывает на повышение СА.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в восстановительном периоде у животных II группы нарушение диастолической функции сердца и снижение активности ряда показателей ВСР происходит на фоне повышенной СА мозга. В отличие от этого у животных I группы, с высокими функциональными возможностями миокарда, гемодинамика и вегетативная регуляция сердца через 35 суток после ИИ восстанавливаются, а СА не отличается от контроля. Это дает основание заключить: несмотря на то, что в раннем постинсультном периоде

не проявляются особенности нарушений вегетативной регуляции функций сердца, связанные с его функциональными возможностями, однако последние предопределяли разную перспективу восстановления у животных I и II группы в зависимости от уровня СА мозга.

Таким образом, уже в подостром периоде ИИ обнаружены особенности постинсультной гемодинамики у животных с высокими и низкими функциональными возможностями сердца, причем у вторых изменения были более тяжелыми. Однако особенности ВСР проявлялись только в восстановительном периоде. Учитывая, что у животных обеих групп тяжесть ИИ и локализация ишемического очага поражения были одинаковыми, можно полагать, что риск постинсультных сердечно-сосудистых осложнений и перспектива их восстановления зависят не только от характера церебрального поражения (локализации очага, его величины и т.д.), но и от уровня СА мозга и индивидуальных функциональных возможностей миокарда. Кроме того, сопоставление особенностей изменения гемодинамики у животных I и II групп в подостром периоде с возможностями ее восстановления в соответствующих группах через 35 суток после ИИ дает основание полагать, что уже в подостром периоде характер гемодинамики может быть своеобразным маркером, отражающим перспективу восстановления сердечно-сосудистых нарушений, спровоцированных ИИ. Это свидетельствует о том, что для объективной оценки риска ранних постинсультных кардиальных осложнений и прогноза их восстановления с учетом индивидуальных функциональных возможностей миокарда недостаточно результатов ВСР. Основное внимание следует уделять комплексному исследованию гемодинамики с использованием тканевой допплеровской визуализации и других методов, позволяющих проводить более точную количественную оценку состояния сердечно-сосудистой системы уже в раннем постинсультном периоде.

Согласно современным представлениям, ишемический инсульт проявляет сложную динамику нарушений, которые развиваются после окклюзии или спазма церебральных сосудов. При этом в каждом конкретном случае характер нарушений определяется множеством переменных величин (местом или местами локализации пораженного участка мозга, его площадью, глубиной, объемом и т.д.), которые у каждого больного разные. Поэтому объективный анализ результатов сопоставления клинических исследований часто осложняется большим разнообразием поражений мозга у разных пациентов, а также наличием у некоторых из них кардиальной патологии, возникшей до ИИ [564]. По этой причине часто не представляется возможным корректно

сопоставить патогенез постинсультных периодов у пациентов с разными церебральными повреждениями [554]. Поэтому для изучения механизмов, лежащих в основе патогенеза ИИ, используют адекватные модели с контролируемыми параметрами поражения мозга у лабораторных животных.

Исследованиями на животных выявлена важная роль МА-ергических механизмов в повышении пластичности клеточных структур мозга после ИИ, что обеспечивает эффективное восстановление моторной функции [423, 563]. В дальнейшем эти результаты были подтверждены и на пациентах [466, 487, 570]. Учитывая, что в разные периоды после инсульта изменения в мозге сильно различаются [554], целесообразно поставить вопрос о том, какие нарушения МА-ергических механизмов предопределяют формирование повышенной СА в постинсультные периоды и связано ли это с МА-синтезирующими возможностями мозга. Его решение дает возможность понять, можно ли с помощью модуляции активности МА-ергических систем в разные периоды после ИИ предупреждать формирование «аномальной пластичности» мозга [45], проявляющейся в виде эпилептического синдрома. В связи с этим изучено содержание и обмен моноаминов мозга в разные периоды после ишемического инсульта и установлена их связь с проявлением постинсультной СА.

Результаты исследований показали, что содержание МА и их метаболитов в исследованных отделах мозга зависит от периода ИИ и соответствует определенному уровню СА. Так, его повышение выявлено в подостром периоде и у части животных (II группа) в восстановительном периоде. При этом в обоих случаях обнаружены в основном похожие изменения МА, которые отражают снижение активности МА-ергических механизмов в исследованных отделах мозга. Вместе с тем смысл этих изменений в каждом из указанных периодов, по-видимому, разный. Снижение содержания МА и продуктов их обмена через 5 суток после ИИ, вероятно, отражает срыв компенсаторных механизмов, которые проявлялись в виде повышения уровня МА через сутки после ИИ. Низкие КА-синтезирующие возможности мозга, обнаруженные у животных II группы (по сравнению с первой) через 35 суток после ИИ, в значительной мере связаны с формированием вторичных постинсультных осложнений в виде пролонгированного повышения СА, которое сохранялось и через 60 суток после инсульта.

Это соответствует исследованиям авторов, которые на разных экспериментальных моделях установили, что эндогенный НА снижает судорожное состояние, тогда как его истощение, а также снижение

активности ферментов, участвующих в синтезе ДА, увеличивают СА и ускоряют эпилептогенез [199, 311, 486]. Более того, эффективность противосудорожной терапии ослабляется дефицитом у животных НА [486, 558]. Выявленное снижение активности МА-ергических механизмов у животных II группы могло сказываться на возбудимости структур гиппокампа, способных модулировать уровень СА. Это подтверждают результаты исследований, которые показали, что снижение активности НА-ергического ядра мозга (locus coeruleus) хроническим ингибированием транспортера НА блокирует НА-ергическую иннервацию гиппокампа, приводит к гипервозбудимости его нейронов, способствуя повышению СА [199].

Полученные результаты в целом согласуются с исследованиями, авторы которых также обнаружили наибольший дефицит НА в структурах мозга на 5-е сутки после ИИ [458], а через 20 и 40 суток содержание НА не отличалось от контроля. Аналогичный результат получен в наших исследованиях через 35 суток после ИИ у животных I группы. В отличие от этого у животных II группы, обладающих высокой СА, в это время происходило снижение содержания НА. Следует отметить, что в цитированной работе содержание НА через 40 суток после ИИ определяли без учета функционального состояния животных, объединив их в общую группу. Это в значительной мере предопределило причину того, что авторы не обнаружили особенностей изменений, связанных с разным проявлением судорожной реактивности. Поэтому для объективного анализа нейрохимических исследований важно сопоставлять полученные результаты с функциональным состоянием организма.

В связи с этим следует обсудить характер изменений у животных I группы, составляющих абсолютное большинство (76%) исследованных крыс, и выяснить причинно-следственную связь между высокими МА-синтезирующими возможностями мозга и их ролью в постинсультном восстановлении, которое, по-видимому, предупреждало формирование СА.

Известно, что при ИИ в определенном участке мозга формируется центральная зона некроза, где находятся необратимо поврежденные клетки. Вокруг нее расположена потенциально жизнеспособная зона ишемической полутени (пенумбра), в которой остаются нейроны с ограниченной функциональной активностью [467]. Здесь снижен кровоток, но нейроны этой зоны способны к восстановлению. Если кровоток не восстанавливается, то происходит их дегенерация, которая усугубляет нарушения функциональных взаимосвязей в ЦНС.

Поэтому в каждом конкретном случае перспектива восстановления после ИИ связана с возможностью максимального сохранения функциональной активности клеточных структур мозга.

Анализ литературы свидетельствует о том, что ДА и предшественник его синтеза (L-ДОФА) увеличивают сниженный церебральный кровоток в зонах повреждения [354]. Поэтому увеличение ДА в исследованных отделах мозга животных I группы, а также высокие ДА-синтезирующие возможности могли способствовать постинсультному восстановлению функциональной активности ансамблей нейронов соседних или отдаленных от поражения областей мозга. Высокие ДА-синтезирующие возможности подтверждает функционально-нагрузочный тест, который показал, что введение L-ДОФА животным I группы сопровождается значительно большим увеличением ДА и НА в большинстве исследованных отделов мозга, чем у животных II группы.

Таким образом, полученные результаты позволили изучить роль МА-ергических механизмов мозга в формировании СА после ИИ. Установлено, что предупреждение повышенной СА в постинсультный период возможно в том случае, если в ЦНС не возникает дефицит ресурсов МА-синтезирующих систем. Это согласуется с одной из концепций лечения ИИ, которая свидетельствует о целесообразности применения L-ДОФА не только для повышения компенсаторно-восстановительных возможностей мозга в раннем постинсультном периоде, но и для реабилитации больных в более поздние сроки [402, 487, 488].

Одна из актуальных и наименее изученных проблем кардионеврологии заключается в выяснении физиологических механизмов, лежащих в основе взаимообусловленных изменений в мозге и сердце при нейродегенеративных изменениях в ЦНС. Такая патология проявляется при болезни Паркинсона, она обусловлена прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов (ДДН) нигростриатной системы. Это оказывает обширное влияние на нейрональные сети, включая ядра ствола мозга, высших вегетативных центров, вызывая вегетовисцеральные дисфункции, нарушая в том числе регуляцию сердечно-сосудистой системы [228, 320, 321, 447, 451, 456]. Поэтому лечение неврологических нарушений у такого контингента больных без учета состояния сердечно-сосудистой системы может привести к возникновению или усугублению кардиальной патологии.

Многочисленные исследования БП свидетельствуют о том, что клинические симптомы медленно развивающейся неврологической патологии могут проявляться через два-три десятка лет после начала забо-

левания, когда дегенерирует 50–60% ДА-ергических нейронов черной субстанции (ЧС). Причем в процессе ранней ДДН пластические ресурсы позволяют компенсировать ДА-ергическую недостаточность и замедлить клинические проявления БП [123, 163, 178, 543]. Учитывая то, что эти нарушения сказываются на механизмах вегетативной регуляции функций, возникает вопрос о сопряженности изменений в мозге с механизмами регуляции сердца на разных стадиях ДДН. Поскольку в настоящее время этот вопрос не решен, то кардиальную терапию в доклиническую стадию БП нередко игнорируют [228].

Этот вопрос изучили при доклинической (бессимптомной) и клинической (симптомной) стадиях ДДН, которые индуцировали у мышей линии C57BL/6 с помощью МФТП [123, 178, 543]. Результаты исследования показали, что дисбаланс вегетативной регуляции сердца возникает уже при досимптомной стадии ДДН. Ранняя симптомная стадия сопровождается усугублением дисфункции сердца, обусловленным смещением вегетативного баланса в сторону увеличения симпатических влияний на сердце и снижения парасимпатических. При тяжелой стадии ДДН возникает выраженное снижение мощности всех спектров ВСР, а также активности не только парасимпатической, но и симпатической регуляции, что может служить причиной нейрокардиоваскулярной нестабильности. Подтверждением служит значительное увеличение интервалов QT и QTc. Причем эти изменения возникают не только при ранней и тяжелой стадиях ДДН, но и при досимптомной стадии. Применение L-ДОФА эффективно восстанавливает структуру ВСР и предотвращает риск возникновения жизнеугрожающих аритмий лишь при досимптомной стадии болезни. Поэтому терапевтические мероприятия в этот период позволят максимально отсрочить возникновение сопутствующей кардиальной патологии, усугубляющей неврологическое состояние.

Известно, что нейродегенеративные расстройства являются одной из главных причин разных форм эпилепсии [546]. Некоторые авторы высказывают мнение о том, что этиопатология БП и эпилепсии, вероятно, включает общие патофизиологические механизмы [444, 518]. Учитывая то, что дофаминергическая недостаточность является важным фактором в патогенезе эпилепсии [242, 271, 479], представляется важным изучить влияние разных стадий прогрессирующей дегенерации дофаминергических нейронов нигростриатной системы на изменение СА мозга. Результаты клинических и экспериментальных исследований этого вопроса крайне противоречивы, что затрудняет понимание взаимообусловленности механизмов этих нарушений и тем

более разработки эффективных способов лечения паркинсонизма с учетом сопутствующих кардиальных дисфункций. Так, в ряде случаев обнаружена коморбидность болезни Паркинсона и эпилептической активности мозга [247, 305, 444, 547]. Некоторые авторы сообщают, что такое наблюдается у 2,6–4% пациентов с БП [444, 235, 294], тогда как эпидемиологические исследования выявили очень низкую распространенность эпилепсии у больных с БП. Она составляет только 1–2 случая на 100 000 человек в возрасте старше 60 лет [546]. Противоречивы и результаты экспериментальных исследований: одни авторы указывают, что ДДН нигростриатной системы не влияет на СА [416], другие выявили ее снижение [237, 293], а третьи – повышение [236].

Результаты наших исследований показали, что досимптомная, ранняя симптомная и тяжелая дофаминергическая дисфункции нигростриатной системы, индуцированные МФТП у мышей линии C57BL/6, не стали причиной изменения порога СА после введения конвульсанта (ПТЗ). Вместе с тем у животных с тяжелой стадией дегенерации дофаминергических нейронов нигростриатной системы судорожный припадок в ответ на однократную пороговую дозу ПТЗ в 3,5 раза чаще провоцировал эпилептический статус.

Таким образом, несмотря на то, что при разных стадиях дегенерации дофаминергических нейронов нигростриатной системы СА мозга не изменилась, факторы, провоцирующие ее на фоне тяжелой стадии БП, способны увеличить риск возникновения эпилептического статуса, сопровождающегося глубоким истощением энергетических и пластических ресурсов ЦНС. В связи с этим оптимальная терапия болезни Паркинсона должна включать не только антипаркинсонические препараты, но и их сочетание с антисудорожными, тем более что их эффективность при паркинсонизме в последнее время обнаружена во многих исследованиях [227, 394, 404–406, 417, 504].

Известно, что судорожные состояния увеличивают потребность мозга в энергетических и пластических ресурсах. Однако возникающая при этом гипоксемия, обусловленная спазмом церебральных сосудов [124, 415, 478], резко ограничивает метаболические возможности мозга, что приводит к глубоким, часто необратимым изменениям в ЦНС. Потому гипоксическо-ишемическое повреждение мозга играет важную роль в патогенезе иктальных и постиктальных нарушений [124, 420].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что адаптация организма к гипоксии сопровождается повышением функциональных возможностей многих органов и систем, что используется

в восстановительной медицине для профилактики и лечения ряда заболеваний [9, 120, 136, 148, 149, 164, 188]. Адаптация к периодической гипоксии снижает частоту приступов у больных эпилепсией и экспериментальных животных [135, 167, 568].

Учитывая, что каждый организм имеет индивидуальную устойчивость к гипоксии и возможность адаптации к ней [20, 30, 33, 78–80, 132, 186], можно предположить, что разная резистентность к недостатку кислорода будет по-разному сказываться не только на характере постсудорожных нарушений в ЦНС, но и на связанных с ними сердечно-сосудистых дисфункциях. Этот факт важно учитывать при лечении судорожных состояний, поскольку постиктальная ишемия влияет на эффективность противоэпилептических препаратов [372, 455]. В связи с этим необходимо изучить особенности гемодинамики, а также компенсаторно-восстановительные возможности ЦНС в постсудорожный период у животных с разной резистентностью к гипоксии.

Проведенные исследования показали, что тяжесть нарушений сердечно-сосудистой системы при прогрессировании судорожного синдрома зависит от индивидуальной устойчивости организма к гипоксии. Даже однократные судороги сопровождаются значимым увеличением постнагрузки для ЛЖ (АД, ОПСС). Повышение постнагрузки на фоне высокой симпатической активности не сопровождается увеличением объемных и скоростных показателей ЛЖ у высоко- и низкоустойчивых животных. Значительное увеличение ОПСС, по-видимому, является критическим звеном дальнейших гемодинамических изменений.

Усугубление судорожного синдрома, обусловленного многократно повторяющимися судорогами, приводит к «срыву» компенсаторных гемодинамических изменений. Значительное возрастание ОПСС и АД вызывает снижение СВ и УО. Уменьшение СВ на фоне увеличения напряжения стенок ЛЖ и, соответственно, потребности миокарда в кислороде свидетельствует о «срыве» компенсаторных возможностей сердца. Дисбаланс потребности и доставки энергетических и пластических ресурсов при высокой функциональной нагрузке может вызывать относительную коронарную недостаточность и явиться причиной дальнейших нарушений. Следует отметить, что восстановление скоростных (СВ) и объемных (УО) показателей у высокоустойчивых к гипоксии животных происходит быстрее, чем у низкоустойчивых.

Таким образом, при усугубляющемся судорожном состоянии могут возникать не только функциональные изменения гемодинамики, но и кардиальная патология, которая осложняет течение неврологического

заболевания. Причем тяжесть кардиальной патологии после судорог определяется не только их количеством, но и резистентностью организма к гипоксии. В раннем постиктальном периоде чувствительность животных к недостатку кислорода не влияет на гемодинамические изменения. Однако после многократных судорог характер дальнейшего постсудорожного восстановления у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных был разный. Поэтому при коррекции кардиоцеребральных нарушений, обусловленных СА мозга, необходимо проводить антиишемическую кардиопротективную терапию одновременно с противосудорожной.

Функциональное перенапряжение ЦНС, обусловленное судорожной реакцией, сопровождается глубокими структурно-функциональными изменениями в различных отделах мозга, которые могут усугубляться в постсудорожный период и поэтому служат патогенетической основой для повторных судорог [194, 407]. Судорожные состояния приводят к резкому увеличению активности метаболических процессов в головном мозге. При этом в области эпилептического очага наблюдается «гиперметаболизм», а в постсудорожный период – «гипометаболизм» [464]. После судорог быстро падает количество макроэргических соединений, а также увеличивается выброс возбуждающих аминокислот. Последние проявляют цитотоксическое действие и повреждают нейроны, репарационные возможности которых существенно снижаются [226].

В связи с этим одна из актуальных задач, стоящих перед клиницистами, заключается не только в предупреждении судорожного состояния, но и максимально быстром и эффективном восстановлении функциональных возможностей мозга в постсудорожный период [194, 330, 407]. Понимание механизмов, обеспечивающих восстановление функций ЦНС в постсудорожный период, особенно важно при лечении судорожных состояний в раннем постнатальном периоде, когда судороги протекают тяжелее и для их предотвращения необходимы высокие дозы противосудорожных препаратов [185].

Результаты исследований подтверждают современную концепцию о том, что постэпилептические повреждения мозга связаны с ишемическими процессами [43, 152, 158, 347, 415]. Установлено, что даже в пределах одного отдела мозга имеются структуры, неодинаково чувствительные к гипоксии, и это совпадает с тяжестью их повреждения после судорог. Так, по степени уязвимости структуры гиппокампа были выстроены в следующий ряд: hilus dentate > CA1, subiculum > CA3c > CA3a, b > гранулярные клетки зубчатой извилины [302].

Несмотря на общепризнанный факт, что гипоксия мозга является важным патогенетическим элементом судорожных состояний [131, 195, 347, 415, 561], мало изучена связь индивидуальной резистентности организма к гипоксии с компенсаторно-восстановительными возможностями клеточных структур мозга в постиктальный период. Вместе с тем известно, что тяжесть любого функционального нарушения определяется степенью повреждения клеточных структур, поэтому понимание цитохимических основ восстановления функций мозга после судорог является одной из важных фундаментальных задач современной восстановительной медицины и неврологии.

Поскольку запуск и реализация судорожных состояний осуществляются на уровне ЦНС, можно полагать, что репарационные процессы мозга в постсудорожный период в значительной мере связаны с состоянием медиаторных систем разной ергичности. Поэтому изучена динамика постсудорожных изменений содержания внутриклеточной РНК в системе нейрон-глия центральных МА-ергических ядер мозга у ВУ и НУ к гипоксии животных. Эти ядра являются важными медиаторными центрами, они моносинаптически иннервируют многие отделы мозга и играют важную роль в проявлении СА [309, 310]. Наиболее крупные МА-ергические ядра представлены в мозге скоплениями нейронов, образующими СП, ЧС, ДЯШ, синтезирующими соответственно норадреналин, дофамин и серотонин. Эти ядра имеют сложную гетероморфную организацию, поэтому исследовали только те субъядра, которые, судя по данным литературы, проявляют сильную люминесценцию при выявлении соответствующих моноаминов: группа клеток А9 компактной зоны черной субстанции (ЧС), группа клеток В7 дорсального ядра шва (ДЯШ), а также группа овальных клеток каудальной части синего пятна (СП).

Установлено, что после коразоловых судорог у ВУ и НУ к гипоксии животных проявляется повышенная СА, однако характер и продолжительность ее сохранения у животных каждой группы были разные. Так, у ВУ крыс повышенная СА сохраняется в течение 24 ч после судорог, тогда как у НУ она восстанавливается только через 48 ч. Кроме того, постсудорожный период у животных исследованных групп сопровождается разной динамикой восстановления в системе нейрон-глия МА-ергических ядер мозга. Причем в каждом случае эти изменения носят регионально-специфический характер. Через 12 ч после судорог более уязвимыми у животных обеих групп оказываются клеточные структуры ЧС и ДЯШ, где обнаружено выраженное снижение содержания и концентрации РНК в нейронах и сателлитных глиоцитах. При

этом уменьшается и объем цитоплазмы нейронов. В дальнейшем происходит восстановление внутриклеточных изменений, однако у НУ животных оно идет значительно медленнее, чем у ВУ, и поэтому после судорожного припадка длительное время сохраняется значительное снижение содержания РНК в системе нейрон-глия.

Известно, что качественные и количественные изменения содержания РНК и белков в системе нейрон-глия являются интегративными показателями функциональных возможностей различных структур мозга [36, 90, 129, 180, 319, 384]. Поэтому можно полагать, что глубокое и длительно сохраняющееся после судорог снижение содержания РНК у НУ животных одновременно в нейронах и окружающих их сателлитных глиоцитах свидетельствует о перенапряжении этих структур и снижении синтеза внутриклеточных макромолекул [284, 296]. Это соответствует современным представлениям о том, что в проявлении СА важную роль играют структурно-метаболические изменения не только в нейронах, но и в глиоцитах [424].

Изучение проблемы адаптации к гипоксии значительно обогатило наши представления о роли адаптивных перестроек организма в предупреждении многих функциональных нарушений [2, 3, 5, 6, 7, 132, 186]. Известно, что дыхание гипоксически-гиперкапнической газовой смесью – эффективное средство коррекции функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы [4, 188]. Даже кратковременное воздействие на организм умеренной гипоксии (прекондиционирование) стимулирует его защитные механизмы [81, 114]. Защитные антигипоксические реакции мозга начинают формироваться уже в пренатальном периоде [103–106]. Воздействие гипоксии на беременных самок крыс сопровождается формированием целого ряда защитных реакций у развивающихся эмбрионов: увеличением капиллярной сети и усилением циркуляции, инициацией антенатальных процессов, активацией NO-синтазы в сосудах мозга и снижением ее в нейробластах и т.д.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов Г. Г.* Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 2002. – 225 с.
2. *Агаджанян Н. А.* Адаптационная медицина и здоровье / Н. А. Агаджанян // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2005. – № 2. – С. 10–18.
3. *Агаджанян Н. А.* Адаптация к гипоксии как метод лечения и профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. А. Агаджанян, О. Г. Степанов, Ю. В. Архипенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132. – № 9. – С. 358–360.
4. *Агаджанян Н. А.* Дыхание гипоксически-гиперкапнической газовой смесью – эффективное средство коррекции функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы в условиях санаторно-курортного лечения / Н. А. Агаджанян, А. А. Марьяновский, А. А. Панов // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 1. – С. 4–8.
5. *Агаджанян Н. А.* Особенности реакций организма горных туристов на воздействие различных экстремальных факторов / Н. А. Агаджанян, А. Н. Кислицын // Вестник восстановительной медицины. – 2005. – № 2. – С. 29–31.
6. *Агаджанян Н. А.* Проблемы адаптации и учение о здоровье / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 2006. – 326 с.
7. *Агаджанян Н. А.* Физиологические особенности сочетанного влияния на организм острой гипоксии и гиперкапнии / Н. А. Агаджанян, В. Г. Двоеносов // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 1. – С. 4–8.
8. *Агаджанян Н. А.* Физиологические реакции микроциркуляторного русла в условиях локального воздействия измененной газовой среды / Н. А. Агаджанян, С. П. Лысенков, Д. Г. Сосновский // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2007. – № 3. – С. 51–54.
9. *Агаджанян Н. А.* Функциональные резервы организма и теория адаптации / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 3. – С. 4–11.
10. *Агроскин Л. С.* Цитофотометрия / Л. С. Агроскин, Г. В. Папаян. – Л.: Наука, 1987. – 287 с.
11. *Антонов А. А.* Гемодинамика для клинициста / А. А. Антонов. – М.: Наука, 2004. – 255 с.
12. *Аронов Д. М.* Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 217 с.
13. *Архипова Е. И.* Коронарный резерв и сократительная способность миокарда у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией до и после прямой реваскуляризации миокарда / Е. И. Архипова, С. К. Чурина // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 3. – С. 160–162.
14. *Баевский Р. М.* Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
15. *Баевский Р. М.* Адаптационные возможности организма и понятие физиологической нормы / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева // Материалы XVIII съезда физиол. общества им. И. П. Павлова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – С. 304.

16. *Базян А. С.* Индуцируемый гиперполяризацией ih пейсмекерный канал в головном мозге млекопитающих / А. С. Базян, О. Л. Сегал // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27. – № 4. – С. 269–279.
17. *Баклаушев В. П.* Высокопольная магнитно-резонансная томография экспериментальной С6 глиомы у крыс / В. П. Баклаушев, Г. М. Юсубалиева, Д. А. Куприянов, Е. В. Верхоглазова, А. А. Волков, Ю. А. Пирогов // Медицинская физика. – 2010. – № 1. – С. 65–69.
18. *Белова Т. И.* Гомеостатические функции синего пятна / Т. И. Белова, Е. Л. Голубева, К. В. Судаков. – М.: Наука, 1980. – 137 с.
19. *Беляева Л. М.* Детская кардиология и ревматология / Л. М. Беляева. – М.: МИА, 2011. – 584 с.
20. *Бобылева О. В.* Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки / О. В. Бобылева, О. С. Глазачев // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – № 2. – С. 81–89.
21. *Бокерия Л. А.* Внезапная сердечная смерть / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревешвили, Н. М. Неминущий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.
22. *Браунвальд Е.* Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Е. Браунвальд. – М.: Логосфера, 2012. – 357 с.
23. *Броун Т., Холмс Г.* Эпилепсия. Клиническое руководство / Т. Броун, Г. Холмс. – М.: Бином, 2006. – 288 с.
24. *Буданцев А. Ю.* Моноаминергические системы мозга / А. Ю. Буданцев. – М.: Наука, 1986. – 225 с.
25. *Бузиашвили Ю. И.* Нагрузочные и функциональные пробы в кардиологии. Практическое руководство / Ю. И. Бузиашвили, Н. М. Бурдули, Э. У. Асымбекова и др. – М.: НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2001. – 56 с.
26. *Бунятян А. А.* Руководство по кардиоанестезиологии / А. А. Бунятян, Н. А. Трекова и др. – М.: МИА, 2005. – 686 с.
27. *Верещагин Н. В.* Очерки ангионеврологии / Н. В. Верещагин, И. В. Ганнушкина, З. А. Суслина и др. – М.: Атмосфера, 2005. – 368 с.
28. *Верещагин Н. В.* Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики: краткое руководство для врачей / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина. – М.: Интермедика, 2002. – 208 с.
29. *Власов П. И.* Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия / П. И. Власов, З. С. Шахабасова, Н. В. Филатова // Фарматека. – 2010. – № 7. – С. 40–47.
30. *Власова И. Г.* Об антигипоксических свойствах энгистола / И. Г. Власова, А. Е. Северин, В. И. Торшин, А. Ю. Хохлов // Hyp. Med. J. – 2001. – Т. 9. – № 4. – С. 9–12.
31. *Вольнова А. Б.* Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей / А. Б. Вольнова, Д. Н. Ленков // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12. – № 1. – С. 7–19.
32. *Габова А. В.* Одновременное существование двух типов разрядов неконвульсивной эпилепсии у пациентов и генетической модели животных (крысы WAG/Rij) / А. В. Габова, Г. Д. Кузнецова, И. С. Самотаева и др. // Фундаментальные исследования. Нейрофизиология. – 2012. – № 13. – С. 291–308.

33. *Ганнушкина И. В.* Индивидуальная чувствительность к ишемии мозга и негативное влияние эмоционального стресса на ее течение / И. В. Ганнушкина, Е. В. Коплик, И. Л. Конорова // Бюлл. экспер. биол. мед. – 2004. – Т. 137. – № 2. – С. 145–148.
34. *Гераскина Л. А.* Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике / Л. А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 4. – С. 60–65.
35. *Герштейн Л. М.* Морфохимическая характеристика мозга крыс, генетически предрасположенных (Август) и устойчивых (Вистар) к эмоциональному стрессу / Л. М. Герштейн, А. В. Сергутина, Р. М. Худоерков // Нейрохимия. – 2000. – Т. 17. – № 2. – С. 135–139.
36. *Герштейн Л. М.* Роль нейромедиаторов и белков в генетико-функциональной организации мозга животных / Л. М. Герштейн // Онтогенез. – 2001. – Т. 32. – № 1. – С. 35–40.
37. *Гехт А. Б.* Эпидемиология эпилепсии в России / А. Б. Гехт, Л. Е. Мильчакова, Ю. Ю. Чурилин, А. Н. Бойко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 1. – С. 4–9.
38. *Гехт А. Б.* Эпилепсия у пожилых / А. Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – № 11. – С. 66–67.
39. *Глебов М. В.* Ишемический инсульт, парадоксальная церебральная эмболия и открытое овальное окно / М. В. Глебов, А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Практична ангіологія. – 2007. – № 2. – С. 42–46.
40. *Грабб Н. Р.* Кардиология / Н. Р. Грабб. Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 704 с.
41. *Громов С. Л.* Контролируемая эпилепсия / С. Л. Громов. – СПб.: НИЦ Балтика, 2004. – 302 с.
42. *Гудкова В. В.* Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение / В. В. Гудкова, Л. В. Стаховская, К. В. Шеховцова, В. И. Скворцова // Фарматека. – 2006. – № 19. – С. 38–42.
43. *Гуляев С. А.* Эпилепсия и сосудистая патология / С. А. Гуляев. – М.: Наука, 2001. – 237 с.
44. *Гуляева Н. В.* Механизм гибели нейронов в мозге при эпилепсии: митотическая катастрофа / Н. В. Гуляева, А. Б. Гехт, М. Ю. Степаничев и др. // XX съезд физиологического общества им. И. П. Павлова: Тез. докл. – М., 2007. – С. 32.
45. *Гуляева Н. В.* «Аберрантный» нейрогенез во взрослом мозге при эпилепсии: компенсаторный или патологический? / Н. В. Гуляева // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27. – № 2. – С. 102–108.
46. *Гусев Е. И.* Неврология и нейрохирургия. Учебник для вузов: в 2 т. / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 624 с.
47. *Гусев Е. И.* Эпидемиология сосудистой эпилепсии в РФ / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт, Л. Е. Мильчакова, Ю. Ю. Чурилин и др. // II Российский Международный Конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт». – СПб., 2007. – С. 175.
48. *Гусев Е. И., Скворцова В. И.* Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
49. *Дворецкий Д. П.* Контрактильная функция сосудистых миоцитов: зависимость от степени их предстимульного механического растяжения / Д. П. Дворецкий, О. В. Караченцева, В. Н. Ярцев // Российский физиологический журнал. – 2001. – № 10. – С. 1318–1324.

50. *Дворецкий Д. П.* Миогенные реакции изолированных артерий на медленное изменение перфузионного давления / Д. П. Дворецкий, Г. В. Чернявская, Я. Д. Бедров // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 2. – С. 66–70.
51. *Дворецкий Д. П.* Реактивность к альвеолярной гиперкапнии пиальных артериол нормотензивных и гипертензивных крыс / Д. П. Дворецкий, О. П. Рыжикова, В. Н. Шуваева // Российский физиологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 254–260.
52. *Дворецкий Д. П.* Сравнительная характеристика миогенных реакций пиальных артериол нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс / Д. П. Дворецкий, О. П. Рыжикова, В. Н. Шуваева // Российский физиологический журнал. – 2000. – № 12. – С. 1573–1579.
53. *Долгов А. М.* Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте / А. М. Долгов // Вестник интенсивной терапии. – 1995. – № 2. – С. 15–18.
54. Дощанников Д. А. Влияние ишемического мозгового инсульта на изменения показателей вариабельности сердечного ритма и клинико-эхокардиографических параметров у больных хронической сердечной недостаточностью в раннем восстановительном периоде / Д. А. Дощанников, Т. В. Мокина // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 5. – С. 122–127.
55. *Дубенко А. Е.* Состояние цереброваскулярной реактивности и вегетативного обеспечения у больных эпилепсией // А. Е. Дубенко, В. И. Калашников, Г. Ф. Череватенко, И. С. Петухова // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 17–19.
56. *Дубенко О. Е.* Нейрокардиальные изменения у больных в острый период различных типов мозгового инсульта / О. Е. Дубенко, И. А. Ракова // Новости медицины и фармации. Неврология. – 2010. – № 328. – С. 42–43.
57. *Дудкин К. Н.* Цифровая обработка изображений в физиологических исследованиях / К. Н. Дудкин, Ф. Н. Макаров, В. Б. Макулов и др. // Рос. физиол. журн. – 1998. – № 3. – С. 267–273.
58. *Ерохина И. Л., Шуленин С. Н., Оковитый С. В.* и др. // Сравнительная характеристика некоторых фармакологических моделей хронической сердечной недостаточности / И. Л. Ерохина, С. Н. Шуленин, С. В. Оковитый и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – № 6. – С. 16–19.
59. *Захарова Е. М.* Современные представления о цереброваскулярных заболеваниях / Е. М. Захарова // Мед. альманах. – 2010. – № 2. – С. 42–47.
60. *Зенков Л. Р.* Как улучшить лечение эпилепсии в России? / Л. Р. Зенков // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 3–9.
61. *Зенков Л. Р.* Современное лечение эпилепсии / Л. Р. Зенков. – М.: Печатный городок, 2003. – 416 с.
62. *Зенков Л. Р.* Фармакорезистентные эпилепсии / Л. Р. Зенков, А. Г. Притыко. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 208 с.
63. *Золотарев О. В.* Нарушение функций вегетативной нервной системы при ишемических инсультах стволовой и полушарной локализации / О. В. Золотарев, Е. В. Дорохов, В. Н. Яковлев // Журнал теоретической и практической медицины. – 2004. – Т. 2. – № 3. – С. 34–37.
64. *Исмайлова Х. Ю.* Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы) / Х. Ю. Исмайлова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007. – 227 с.

65. *Кадыков А. С.* Хронические сосудистые заболевания головного мозга (Дисциркуляторная энцефалопатия) / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелов, Н. В. Шахпаронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224 с.
66. *Казаченко А. А.* Сравнительная характеристика некоторых фармакологических моделей хронической сердечной недостаточности / А. А. Казаченко, С. В. Оковитый, А. Н. Куликов и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71. – № 6. – С. 16–19.
67. *Карлов В. А.* Абсанс / В. А. Карлов // Журн. неврол. и психиатр. – 2005. – Т. 105. – № 3. – С. 55–60.
68. *Карлов В. А.* Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания РФ № 2001/130 / В. А. Карлов, П. Н. Власов, В. А. Петрухин, В. И. Краснопольский. – М., 2001. – 15 с.
69. *Карлов В. А.* Эпилепсия и функциональная организация вегетативной нервной системы / В. А. Карлов, В. В. Гнездицкий, И. Н. Деряга, М. А. Глейзер // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – № 8. – С. 4–9.
70. *Карлов В. А.* Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Рук-во для врачей / В. А. Карлов. – М.: Медицина, 2010. – 718 с.
71. *Катцунг Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология // Б. Г. Катцунг. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 657 с.
72. *Квасов В. Т.* Эпилепсия у пожилых / В. Т. Квасов, О. В. Абдулина // Клиническая геронтология. – 2005. – № 8. – С. 31–36.
73. *Киссин М. Я.* Клиническая эпилептология / М. Я. Киссин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 258 с.
74. *Конради В. В.* Церебральная гемодинамика и систолическая функция сердца у больных с цереброваскулярной патологией в процессе антигипертензивной терапии: Дисс. … канд. мед. наук / В. В. Конради. – Москва, 2006. – 27 с.
75. *Корнеев Н. В.* Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии / Н. В. Корнеев, Т. В. Давыдова. – М.: Медика, 2007. – 128 с.
76. *Корячкин В. А.* Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии / В. А. Корячкин, В. И. Страшнов, В. Н. Чуфаров. – СПб.: Медицинское издательство, 2004. – 304 с.
77. *Кременчугская М. Р.* Клиника и диагностика вегетативных эпилептических аур / М. Р. Кременчугская, Е. И. Барлетова, К. Ю. Мухин, Л. Ю. Глухова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – Т. 4. – № 3. – С. 29–33.
78. *Кривощеков С. Г.* Реакция тренированных к задержке дыхания лиц на прерывистую нормобарическую гипоксию / С. Г. Кривощеков, Г. М. Диверт, В. Э. Диверт // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – № 3. – С. 75–80.
79. *Кривощеков С. Г.* Индивидуальные особенности внешнего дыхания при прерывистой нормобарической гипоксии / С. Г. Кривощеков, Г. М. Диверт, В. Э. Диверт // Физиология человека. – 2006. – Т. 32. – № 3. – С. 62–69.
80. *Кривощеков С. Г.* Расширение функционального диапазона реакций дыхания и газообмена при повторных гипоксических воздействиях / С. Г. Кривощеков, Г. М. Диверт, В. Э. Диверт // Физиология человека. –2005. – Т. 31. – № 3. – С. 100–107.
81. *Крушинский А. Л.* Кратковременная гипоксическая стимуляция повышает устойчивость крыс линии Крушинского – Молодкиной в условиях акустического стресса / А. Л. Крушинский, В. Б. Кошелев, Т. В. Рясина и др. // Вестник МГУ. Сер. Биология. – 2001. – Т. 16. – № 3. – С. 46–48.

82. *Крыжановский Г. Н.* Основы общей патофизиологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 253 с.
83. *Крыжановский Г. Н.* Болезнь Паркинсона. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева и др. – М.: Медицина, 2002. – 335 с.
84. *Крыжановский Г. Н.* Общая теория патофизиологических механизмов неврологических и психопатологических синдромов / Г. Н. Крыжановский // Журн. неврол. и психиатр. – 2002. – № 11. – С. 4–13.
85. *Лебедева А. В.* Эпилептические приступы у больных инсультом: факторы риска и механизмы развития / А. В. Лебедева, А. Б. Гехт, Е. И. Гусев и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 2. – С. 29–32.
86. *Лебединский К. М.* Кровообращение и анестезия / К. М. Лебединский, В. А. Басова, А. Е. Баутин и др. – СПб.: Человек, 2012. – 275 с.
87. *Лебедь Е. И.* Диастолическая функция сердца и ее нарушение при ишемической болезни сердца / Е. И. Лебедь, О. Н. Крючкова // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 23–25.
88. *Лелюк В. Г.* Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2003. – 322 с.
89. *Лушникова Е. Л.* Структурная реорганизация миокарда крыс и численность кардиомиоцитов при действии доксорубицина и тритерпеноидов / Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, Н. А. Молодых и др. // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. – 2011. – № 6. – С. 98–102.
90. *Лютикова Т. М.* Особенности белкового фонда коры головного мозга / Т. М. Лютикова, Н. Б. Жданова // Материалы конференции. Организация и пластичность коры больших полушарий головного мозга. – М., 2001. – С. 48.
91. Мамалыга М. Л. Восстановление внутриклеточных изменений в ЦНС после судорог разного генеза и их связь с резистентностью организма к гипоксии / М. Л. Мамалыга. – М.: Прометей, 2011. – 239 с.
92. *Мамалыга М. Л.* Обмен моноаминов в головном мозге крыс с хронической сердечной недостаточностью неишемического генеза / М. Л. Мамалыга // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29. – № 1. – С. 45–51.
93. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Ланималогия. – 1993. – № 1. – С. 29–32.
94. *Можаев С. В.* Нейрохирургия: учебник / С. В. Можаев, А. А. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 480 с.
95. *Мусина А. М.* Частотно-временная характеристика пик-волновых разрядов в электроэнцефалограмме крыс с различиями в аллельной структуре гена рецептора дофамина второго типа / А. М. Мусина, Л. Б. Калимуллина // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 6. – С. 7–13.
96. *Мухин К. Ю.* Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, М. Б. Миронов. – М.: Системные решения, 2008. – 223 с.
97. *Мухин К. Ю.* Эпилепсия / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, Л. Ю. Глухова // Атлас электроклинической диагностики. – М.: Альварес Паблишинг. – 2004. – С. 305–313, 407–415.
98. *Мухин К. Ю.* Эпилептические ауры: клинические характеристики и топическое значение / К. Ю. Мухин, М. Б. Миронов, Е. И. Барлетова. – М.: РГМУ, 2011. – 54 с.

99. *Непомнящих Л. М.* Влияние препаратов с противоопухолевой активностью – доксорубицина и циклофосфана – на структурную реорганизацию миокарда крыс и численность кардиомиоцитов / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, М. Г. Клинникова, О. П. Молодых // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 30–35.
100. *Непомнящих Л. М.* Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: Морфологические основы и молекулярные механизмы / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 255 с.
101. *Никитина Ю. М.* Ультразвуковая допплеровская диагностика в клинике / Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. – Иваново: Изд-во МИК, 2004. – 492 с.
102. *Никифоров А. С.* Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.
103. *Отеллин В. А.* Гистофизиология реакций эмбрионального головного мозга на воздействие неблагоприятных факторов среды / В. А. Отеллин // Морфология. – 2008. – Т. 133. – № 2. – С. 101–108.
104. *Отеллин В. А.* Нейропротекторный эффект креатина при ишемии головного мозга / В. А. Отеллин, Д. Э. Коржевский, В. Б. Косткин и др. // ДАН. – 2003. – Т. 390. – № 73. – С. 406–408.
105. *Отеллин В. А.* Последствия пренатального воздействия гипоксии на развивающийся мозг / В. А. Отеллин, Е. Г. Гилерович, Л. И. Хожай и др. // Мед. Акад. Журн. – 2004. – Т. 4. – № 4. – С. 38–45.
106. *Отеллин В. А.* Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период / В. А. Отеллин // Природа. – 2003. – № 9. – С. 54–59.
107. *Павлов А. В.* Прогностическое значение феномена спонтанного контрастирования предсердий в отношении нормализованных осложнений у больных, страдающих неклапанной формой фибрилляции предсердий / А. В. Павлов, В. Ю. Зимина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 4. – С. 117–123.
108. *Перепеч Н. Б.* Полная нейрогуморальная блокада: что дальше? / Н. Б. Перепеч // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2. – № 2. – С. 74–81.
109. *Петрухин А. С.* Детская неврология: Учебник / А. С. Петрухин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 560 с.
110. *Пшенникова М. Г.* Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем как фактор устойчивости к стрессу / М. Г. Пшенникова, Е. В. Попкова, М. В. Шимкович // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34. – № 3. – С. 55–67.
111. *Пшенникова М. Г.* Катехоламины, оксид азота и резистентность к стрессовым повреждениям: эффект адаптации к гипоксии / М. Г. Пшенникова // Российский физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2002. – Т. 88. – № 4. – С. 485–495.
112. *Пылаева О. А.* Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии / О. А. Пылаева, К. В. Воронкова, А. С. Петрухин // Фарматека. – 2004. – № 9/10. – С. 33–41.
113. *Райдинг Э.* Эхокардиография. Практическое руководство / Э. Райдинг. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 280 с.
114. *Реутов В. П.* Защитный эффект гипоксического прекондиционирования на устойчивость к стрессу крыс линии Крушинского – Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии / В. П. Реутов, А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков, В. Б. Кошелев // Hyp. Med. J. – 2004. – Т. 12. – № 3–4. – С. 52–55.

115. *Ройтберг Г. Е.* Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М.: БИНОМ, 2003. – 856 с.
116. *Румянцева Т. А.* Морфологические доказательства наличия хронической сердечной недостаточности, индуцированной у крыс методом дробного дозированного олеоторакса / Т. А. Румянцева, М. М. Фатеев, В. Н. Федоров и др. // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2009. – № 5. – С. 123–127.
117. *Рыбакова М. К.* Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова. – М.: Видар, 2008. – 511 с.
118. *Рябыкина Г. В.* Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – М.: Оверлей, 2001. – 200 с.
119. *Саидова М. А.* Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике / М. А. Саидова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 4. – С. 73–79.
120. *Самойлов М. О.* Адаптивные эффекты гипоксического прекондиционирования нейронов мозга / М. О. Самойлов, Е. В. Лазаревич, Д. Г. Семенов и др. // Рос. физиол. журн. – 2001. – Т. 87. – № 6. – С. 714–729.
121. *Самохвалова Е. В.* Инфаркты мозга в каротидной системе и вариабельность сердечного ритма в зависимости от поражения островковой доли / Е. В. Самохвалова, Л. А. Гераскина, А. В. Фонякин // Неврологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 10–14.
122. *Самохвалова Е. В.* Ишемический инсульт и вариабельность сердечного ритма / Е. В. Самохвалова // Креативная кардиология. – 2008. – № 1. – С. 93–101.
123. *Сапронова А. Я.* Выделение дофамина в черной субстанции и стриатуме на досимптомной и ранней симптомной стадиях паркинсонизма у мышей / А. Я. Сапронова, М. В. Угрюмов, Е. А. Козина и др. // Нейрохимия. – 2011. – Т. 28. – № 1. – С. 27–42.
124. *Семиохина А. Ф.* Крысы линии Крушинского – Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения / А. Ф. Семиохина, И. Б. Федотова, И. И. Полетаева // Журн. высш. нерв. деят. – 2006. – Т. 56. – № 3. – С. 298–316.
125. *Симоненко В. Б.* Превентивная кардионеврология / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков. – СПб., 2008. – 224 с.
126. *Симоненко В. Б.* Основы кардионеврологии: руководство для врачей / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
127. *Скворцов А. А.* Рекомендована ли тройная комбинация нейрогормональных модуляторов для лечения умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточности? (результаты исследования САДКО-ХСН) / А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев, С. Н. Насонова и др. // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78. – № 8. – С. 14–20.
128. *Смирнов А. Д.* Количественная оценка коронарного кровообращения левого желудочка сердца в норме и при ИБС / А. Д. Смирнов, Е. И. Архипова, С. К. Чурина и др. // Физиология человека. – 2001. – № 5. – С. 101–104.
129. *Соколова Н. Е.* Влияние долговременного стресса на содержание РНК в нейронах среднего мозга крыс с различной возбудимостью нервной системы / Н. Е. Соколова, А. И. Вайдо, Н. В. Ширяева // Архив эксперим. и клинич. мед. – 2003. – Т. 9. – № 2. – С. 217–222.

130. *Соловьева А. Д.* Методы исследования вегетативной нервной системы / А. Д. Соловьева, А. Б. Данилов, Н. Б. Хаспекова // Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. – М.: МИА, 2003. – С. 44–102.
131. *Сорокина Н. Д.* Нейробиологические аспекты ишемии мозга и постинсультной эпилепсии / Н. Д. Сорокина // Журн. высш. нерв. деят. – 2002. – Т. 52. – № 6. – С. 656–664.
132. *Сороко С. И.* Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций организма человека при дозированном гипоксическом воздействии / С. И. Сороко, Э. А. Бурых, С. С. Бекшаев и др. // Физиология человека. – 2005. – Т. 31. – № 5. – С. 88–93.
133. *Старченко А. А.* Клиническая нейрореаниматология / А. А. Старченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 944 с.
134. *Старченко А. А., Хилько В. А.* Клиническая нейрореаниматология. Справочное руководство / А. А. Старченко, В. А. Хилько. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 944 с.
135. *Старых Е. В.* Дозированность гипоксических стимуляций у больных эпилепсией / Е. В. Старых // Неврологический вестник. – 2002. – Т. 34. – № 1–2. – С. 24–27.
136. *Стрелков Р. Б.* Нормобарическая гипокситерапия: методические рекомендации / Р. Б. Стрелков. – М.: Нов. Центр, 2002. – 98 с.
137. *Суслина З. А.* Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З. А. Суслина, М. А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
138. *Суслина З. А.* Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
139. *Суслина З. А.* Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь / З. А. Суслина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 5. – С. 50–51.
140. *Суслина З. А.* Кардионеврология / З. А. Суслина, А. В. Фонякин. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. – 264 с.
141. *Суслина З. А.* Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления / З. А. Суслина, А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 2. – С. 4–10.
142. *Суслина З. А.* Патогенетические аспекты кардиогенных ишемических инсультов / З. А. Суслина, М. М. Танашян, Е. А. Петрова и др. // Клиническая медицина. – 2001. – № 5. – С. 15–19.
143. *Суслина З. А.* Практическая кардионеврология / З. А. Суслина, А. В. Фонякин. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.
144. *Суслина З. А.* Профилактика повторного инсульта. Практические рекомендации / З. А. Суслина, А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина. – М.: НЦ неврологии РАМН, 2007. – 48 с.
145. *Суслина З. А.* Частная неврология / З. А. Суслина. – М.: Практика, 2012. – 272 с.
146. *Сыркин А. Л.* Инфаркт миокарда / А. Л. Сыркин. – М.: МИА, 2006. – 460 с.
147. *Тишкова И. Г.* Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с деменцией с тельцами Леви и болезнью Паркинсона / И. Г. Тишкова, И. С. Преображенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 1. – С. 46–51.

148. *Ткачук В. А.* Изучение механизмов адаптации организма к дефициту кислорода / В. А. Ткачук // Всероссийский симпозиум. «Гормональные механизмы адаптации». – М., 2007. – С. 175.
149. *Ткачук Е. Н.* Корреляционные взаимоотношения между некоторыми функциональными показателями как подход к оценке результата интервальной гипоксической тренировки / Е. Н. Ткачук, А. М. Цветкова, И. В. Эренбург, Н. В. Гуляева // Hyp. Med. J. – 2005. – V. 3. – № 4. – P. 3–6.
150. *Торшин В. И.* Взаимосвязь между индивидуальной устойчивостью к гипоксии и судорожной готовностью мозга / В. И. Торшин, И. Г. Власова, Е. В. Старых // Hyp. Med. J. – 2001. – V. 9. – № 4. – P. 46–49.
151. *Торшин В. И.* Адаптация к гипоксии и судорожная готовность мозга / В. И. Торшин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 56.
152. *Торшин В. И.* Антигипоксические свойства опиатов и вещества Р / В. И. Торшин, И. Г. Власова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 2. – С. 13–14.
153. *Торшин В. И.* Биоритмологические аспекты формирования судорожной активности / В. И. Торшин, И. Г. Власова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132. – № 11. – С. 485–489.
154. *Торшин В. И.* Сравнительная оценка эффективности использования некоторых антигипоксантов для восстановления активности нервных клеток после гипоксии / В. И. Торшин, И. Г. Власова // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2004. – № 1. – С. 6–11.
155. *Трошина В. Д.* Неотложная кардионеврология / В. Д. Трошина, Н. Н. Боровкова. – М.: Изд-во МИА, 2010. – 672 с.
156. *Трунова Е. С.* Состояние сердца и течение острого периода ишемического инсульта / Е. С. Трунова // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – № 5. – С. 55–58.
157. *Угрюмов М. В.* Моделирование паркинсонизма у мышей при помощи МФТП: от ранней досимптомной до поздней сипмтомной стадии / М. В. Угрюмов, Е. А. Козина, В. Г. Хаиндрава и др. // Технологии живых систем. – 2011. – № 8. – С. 3–14.
158. *Угрюмов М. В.* Новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний / М. В. Угрюмов // Вестник РАМН. – 2010. – № 8. – С. 6–19.
159. *Угрюмов М. В.* Экспрессия ферментов синтеза дофамина в недофаминергических нейронах: функциональное значение и регуляция / М. В. Угрюмов // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38. – № 4. – С. 3–20.
160. *Ушаков И. Б.* Варианты интервальной гипербарической и нормоксической гипоксической тренировки в авиакосмической и военной медицине / И. Б. Ушаков, И. Н. Черняков, М. В. Дворников и др. // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – С. 411–419.
161. *Ушаков И. Б.* Гипоксические механизмы комбинированных воздействий / И. Б. Ушаков // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – С. 297–397.
162. *Ушаков И. Б.* Реактивность и резистентность организма млекопитающих / И. Б. Ушаков, А. С. Штемберг, А. В. Шафиркин. – М.: Наука, 2007. – 493 с.

163. *Федин А. И.* Гипокситерапия и эпилептический процесс / А. И. Федин, Е. В. Старых // Неврологический вестник. – 2002. – Т. 33. – Вып. 3–4. – С. 29–34.
164. *Федин А. И.* Хронобиологический аспект эпилепсии / А. И. Федин, А. Е. Северин, В. И. Торшин, Е. В. Старых // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2002. – № 6. – С. 11–17.
165. *Федоров В. Н.* Динамическая модель тотальной хронической сердечной недостаточности у крыс // В. Н. Федоров, А. Д. Ноздрачев, Е. В. Сальников и др. // Вестник СПбГУ. – 2006. – Сер. 3. – Вып. 2. – С. 103–107.
166. *Федулаев Ю. Н.* О взаимодействии дисперсии интервала QT, продолжительности ишемии миокарда и степени выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС с безболевыми эпизодами ишемии миокарда / Ю. Н. Федулаев // Рос. Кардиол. Журн. – 2007. – № 4. – С. 29–34.
167. *Фонякин А. В.* Сосудистые когнитивные расстройства и артериальная ригидность при цереброваскулярной и кардиальной патологии / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина, А. Р. Магомедова, В. А. Шандалин // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 88–96.
168. *Фонякин А. В.* Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте / А. В. Фонякин, Е. В. Самохвалова, Л. А. Гераскина // Практическая ангиология. – 2008. – № 5 (16). – С. 26–31.
169. *Фонякин А. В.* Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина, З. А. Суслина // Клин. Мед. – 2002. – № 1. – С. 25–28.
170. *Фонякин А. В.* Кардиогенные инсульты / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 1. – С. 23–28.
171. *Фонякин А. В.* Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А. В. Фонякин, З. А. Суслина, Л. А. Гераскина. – СПб.: ИНКАРТ, 2005. – 224 с.
172. *Фонякин А. В.* Кардиоэмболический инсульт: источники и пути профилактики / А. В. Фонякин, Л. А. Кузнецов // Атмосфера. Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 13–16.
173. *Фонякин А. В.* Современные задачи кардионеврологии / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 2. – С. 18–25.
174. *Хаиндрава В. Г.* Моделирование преклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона / В. Г. Хаиндрава, Е. А. Козина, В. Г. Кучеряну и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, 7. – С. 41–47.
175. *Хасанова Д. Р.* Эпилепсия у больных с хронической ишемией головного мозга / Д. Р. Хасанова, Т. В. Данилова, З. К. Латыпова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 2. – С. 235–239.
176. *Худоерков Р. М.* Цитохимия белков в раскрытии закономерностей структурной и функциональной организации мозга / Р. М. Худоерков // Вестник РАМН. – 2001. – № 4. – С. 43–48.
177. *Царенко С. В.* Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С. В. Царенко. – М.: Медицина, 2006. – 352 с.
178. *Цвибель В.* Ультразвуковое исследование сосудов / В. Цвибель, Дж. Пеллерито. – М.: Видар, 2008. – 646 с.
179. *Чазов Е. И.* Активность норадренергической системы гипоталамуса в условиях стресса у бодрствующих крыс с экспериментальной артериальной гипертензией различного генеза / Е. И. Чазов, Д. В. Зарецкий, Е. И. Каленикова // Докл. РАН. – 1996. – Т. 348. – № 4. – С. 570–572.

180. *Чазова И. Е.* Диагностика и лечение легочной гипертензии / И. Е. Чазова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6. – № 6. – С. 77–82.
181. *Черненко Н. А.* Эффекты карбамазепина и вальпроевой кислоты в условиях острых судорог у крыс в раннем и позднем постнатальных периодах / Н. А. Черненко // Архив клинич. и эксперим. медицины. – 2008. – № 3. – С. 54–59.
182. *Чижов А. Я.* Механизмы и основы резонансной нормобарической гипокситерапии / А. Я. Чижов, А. А. Блудов // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М., 2004. – С. 98–115.
183. *Чижов А. Я.* Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации / А. Я. Чижов, Р. Б. Стрелков. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 2001. – 400 с.
184. *Чижов А. Я.* Механизмы и основы резонансной нормобарической гипокситерапии / А. Я. Чижов, А. А. Блудов // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – 585 с.
185. *Чурина С. К.* Особенности гемодинамики у больных ИБС с артериальной гипертензией / С. К. Чурина, А. Д. Смирнов // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1994. – № 2. – С. 46–49.
186. *Чурина С. К.* Особенности центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией / С. К. Чурина, О. Н. Демешко, Е. П. Николаева и др. // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 1. – С. 86–91.
187. *Чурина С. К.* Использование показателя прироста «двойного произведения» во время велоэргометрии как косвенного маркера адекватности перфузии миокарда у больных ишемической болезнью сердца до и после аортокоронарного шунтирования / С. К. Чурина, А. Д. Смирнов, Е. И. Архипова и др. // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 62–63.
188. *Чурина С. К.* Количественная оценка кровоснабжения миокарда левого желудочка в норме и при ишемической болезни сердца / С. К. Чурина, А. Д. Смирнов, Е. И. Архипова и др. // Физиология человека. – 2001. – № 5. – С. 101–104.
189. *Шахнович Р. М.* Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: руководство для врачей / Р. М. Шахнович. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 367 с.
190. *Яхин Ф. А.* Сосудистая эпилепсия / Ф. А. Яхин. – Казань: КГУ, 1998. – 210 с.
191. *Яхин Ф. Л.* Эпилептические припадки при цереброваскулярных нарушениях / Ф. А. Яхин. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1997. – 212 с.
192. *Яхно Н. Н., Штульман Д. Р.* Болезни нервной системы / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. – М.: Медицина, 2001. – 744 с.
193. *Ackerman R. H.* Cerebral blood flow and neurological change in chronic heart failure / R. H. Ackerman // Stroke. – 2001. – V. 32. – № 11. – P. 2462–2464.
194. *Adams H. P.* Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke / H. P. Adams, G. Zoppo, M. J. Alberts, et al. // Circulation. – 2007. – V. 115. – № 20. – P. 478–534.
195. *Ahern T. H.* The effects of chronic norepinephrine transporter inactivation on seizure susceptibility in mice / T. H. Ahern, M. A. Javors, D. A. Eagles, et al. // Neuropsychopharmacology. – 2006. – V. 31. – № 4. – P. 730–738.
196. *Akalın F.* QT dispersion in epileptic children / F. Akalın, A. Tırtır, Y. Yılmaz // Acta Pediatric. – 2003. – V. 92. – № 8. – P. 916–920.

197. *Akashi Y. J.* Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure / Y. J. Akashi, D. S. Goldstein, G. Barbaro, T. Ueyama // Circulation. – 2008. – V. 118. – № 25. – P. 2754–2762.
198. *Aker R. G.* Cardiovascular regulation through hypothalamic GABA(A) receptors in a genetic absence epilepsy model in rat / R. G. Aker, F. Y. Onat // Epilepsia. – 2002. – V. 43. – № 2. – P. 107–14.
199. *Alberts B.* Molecular Biology of the Cell / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, et al. – New York: Garland Publishing, 2005. – 453 p.
200. *Alenina N.* Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin / N. Alenina, D. Kikic, M. Todiras, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2009. – V. 106. – № 25. – P. 10332–10337.
201. *Algra A.* Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease / A. Algra, P. C. Gates, A. J. Fox, et al. // Stroke. – 2003. – V. 34. – № 12. – P. 2871–2875.
202. *Allport L. E.* Insular cortical ischemia is independently associated with acute stress hyperglycemia / L. E. Allport // Stroke. – 2004. – № 35 (8). – P. 1886–1891.
203. Amin A. S. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome / A. S. Amin, P. G. Meregalli, A. Bardai, et al. //Ann. Intern. Med. – 2008. – V. 149. – № 3. – P. 216–218.
204. *Ansakorpi H.* Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy / H. Ansakorpi, J. T. Korpelainen, K. Suominen, et al. // Epilepsia. – 2000. – V. 41. – № 1. – P. 42–47.
205. *Ansakorpi H.* Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy / H. Ansakorpi, J. T. Korpelainen, H. V. Huikuri, et al. // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2002. – V. 72. – № 1. – P. 26–30.
206. *Antman E. A.* Guideline for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction / E. A. Antman, D. Anbe, P. Armstrong, et al. // Circulation. – 2004. – V. 110. – P. 588–636.
207. *Arushanian E. B.* Chronopharmacology of cardiovascular drugs / E. B. Arushanian // Eksp. Klin. Farmakol. – 2000. – V. 63. – № 6. – P. 67–75.
208. *Arzimanoglou A.* Aicardi’s epilepsy in children / A. Arzimanoglou, R. Guerrini, J. Aicardi. – Philadelphia, Lippincott, 2004. – P. 114–175.
209. *Asfar N.* Stroke and status epilepticus: stroke type, type of status epilepticus, and prognosis seizure / N. Asfar, D. Kaya, S. Aktan, A. B. Canan // Seizure. – 2003. – V. 12. – № 1. – P. 23–27.
210. *Assaf N.* The relationship between heart rate variability and epileptiform activity among childrena controlled study / N. Assaf, B. Weller, T. Deutsh-Castel, et al. // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2008. – V. 25. – № 5. – P. 317–320.
211. *Aurlien D.* New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy / D. Aurlien, T. P. Leren, E. Taubøll, L. Gjerstad // Seizure. – 2009. – V. 18. – № 2. – P. 158–160.
212. *Ay H.* Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury / H. Ay, W. J. Koroshetz, T. Benner, et al. // Neurology. – 2006. – V. 66. – P. 1325–1329.
213. *Ay H., Arsava E. M., Koroshetz W. J., Sorensen A. G.* Middle cerebral artery infarcts encompassing the insula are more prone to growth / H. Ay, E. M. Arsava, W. J. Koroshetz, A. G. Sorensen // Stroke. – 2008. – № 39 (2). – P. 373–378.
214. *Badheka A.* (2010) Epileptic patients who survived sudden cardiac death have increased risk of recurrent arrhythmias and death / A. Badheka, A. Rathod, M. A. Kizilbash, et al. // J. Cardiovasc. Med. – 2010. – № 11 (11). – P. 810–814.

215. *Bateman L. M.* Ictal hypoventilation contributes to cardiac arrhythmia and SUDEP: report on two deaths in video-EEG-monitored patients / L. M. Bateman, M. Spitz, M. Seyal // Epilepsia. – 2010. – V. 51. – № 5. – P. 916–920.
216. *Bateman L. M.* Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors / L. M. Bateman, C.-S. Li, M. Seyal // Brain. – 2008. – V. 131. – № 12. – P. 3239–3245.
217. *Baumgartner C.* Autonomic symptoms during epileptic seizures / C. Baumgartner, S. Lurger, F. Leutmezer // Epileptic Disorders. – 2001. – № 3 (3). – P. 103–116.
218. *Bealer S. L.* Autonomic and cellular mechanisms mediating detrimental cardiac effects of status epilepticus / S. L. Bealer, J. G. Little, C. S. Metcalf, et al. // Epilepsy Research. – 2010. – V. 91. – Iss. 1. – P. 66–73.
219. *Benn E. K.* Underlying cause of death in incident unprovoked seizures in the urban community of northern Manhattan, New York City / E. K. Benn, W. A. Hauser, T. Shih, et al. // Epilepsia. – 2009. – V. 50. – № 10. – P. 2296–2300.
220. *Bennaroch E. E.* The Autonomic Nervous System: Basic Anatomy and Physiology / E. E. Bennaroch // Continuum: Lifelong Learning in Neurology. – 2007. – № 1 (6). – P. 13–32.
221. *Berg A. T.* Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture / A. T. Berg // Epilepsia. – 2011. – V. 52. – Suppl. 1. – P. 7–12.
222. *Bergeron M.* Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain / M. Bergeron, J. M. Gidday, A. Y. Yu, et al. // Ann. Neurol. – 2000. – V. 48. – № 3. – P. 285–296.
223. *Bermejo P. E.* Review of the Use of Zonisamide in Parkinson's Disease / P. E. Bermejo, B. A. Ancione // Ther Adv Neurol Disord. – 2009. – № 2 (5). – P. 313–317.
224. *Bhidayasiri R.* Therapeutic strategies for nonmotor symptoms in early Parkinson's disease: the case for a higher priority and stronger evidence / R. Bhidayasiri, D. D. Truong // Parkinsonism Relat. Disord. – 2012. – V. 18. – № 1. – P. 110–113.
225. *Bhore R.* Cardiovascular autonomic functions in wellcontrolled and intractable partial epilepsies / R. Bhore, R. M. Pandey, K. K. Deepak // Epilepsy Research. – 2009. – V. 85. – № 2–3. – P. 261–269.
226. *Birioukova L. M.* Distribution of D1-like and D-2-like dopamine receptors in the brain of genetic epileptic WAG/Rij rats / L. M. Birioukova, I. S. Midzyanovskaya, S. Lensu, et al. // Epilepsy Research. – 2005. – V. 63. – № 2–3. – P. 89–96.
227. *Björkman S. T.* Seizures are associated with brain injury severity in a neonatal model of hypoxia-ischemia / S. T. Björkman, S. M. Miller, S. E. Rose, et al. // Neuroscience. – 2010. – V. 166. – № 1. – P. 157–167.
228. *Bladin C. F.* Seizures after stroke: a prospective multicenter study / C. F. Bladin, A. V. Alexandrov, A. Bellavance, et al. // Arch Neurol. – 2000. – V. 57. – P. 1617–1622.
229. *Blum A. S., Ives J. R., Goldberger A. L.,* et al. Oxygen desaturations triggered by partial seizures: implications for cardiopulmonary instability in epilepsy / A. S. Blum, J. R. Ives, A. L. Goldberger, et al. // Epilepsia. – 2000. – V. 41. – P. 536–541.
230. *Blumenfeld H.* Corticothalamic inputs control the pattern of activity generated in thalamocortical networks / H. Blumenfeld, D. A. McCormick // J. Neurosci. – 2000. – V. 20 (13). – P. 5153−5162.

231. *Bodenmann P.* Comobités neurologiques du parkinsonisme / P. Bodenmann, J. Ghika, G. Melle, J. Bogousslavsky // Rev. Neurol. (Paris). – 2001. – V. 157. – № 157. – P. 45–54.
232. *Bonuccelli U.* The acute convulsant effect of MPTP is dependent on intracerebral MPP+ / U. Bonuccelli, D. Garant, R. Fariello // Neurosci Lett. –1991. – V. 124. – № 1. – P. 22–26.
233. *Bonuccelli U.* Motor expression of kainic acid seizures is attenuated by dopamine depletion in mice / U. Bonuccelli, D. S. Garant, R. Maggio, R. Fariello // Brain Research. – 1994. – V. 657. – № 1–2. – P. 269–274.
234. *Boselli C.* Selective impairment of noradrenergic transmission in the bisected rat vas deferens following photochemically-induced cerebral ischaemia / C. Boselli, L. Gioglio, S. Preda, S. Govoni // Int. J. Androl. – 2007. – V. 30. – № 3. – P. 129–136.
235. *Bounhoure J. P.* Ventricular arrhythmias, sudden death and heart failure / J. P. Bounhoure, M. Galinier, S. Boveda, J. P. Albenque // Bull. Acad. Natl. Med. – 2010. – V. 194. – № 6. – P. 997–1010.
236. *Boycott H. E.* Hypoxia suppresses astrocyte glutamate transport independently of amyloid formation / H. E. Boycott, M. Dallas, J. P. Boyle, et al. // Biochem. Biophys. Res. Comm. – 2007. – V. 364. – № 1. – P. 100–104.
237. *Bozluolcay M.* Electrocardiographic findings and prognosis in ischemic stroke / M. Bozluolcay, B. Ince, Y. Celik, et al. // Neurol India. – 2003. – V. 51. – № 4. – P. 500–502.
238. *Bozzi Y., Borrelli E.* The role of dopamine signaling in epileptogenesis. Front / Y. Bozzi, E. Borrelli // Cell. Neurosci. – 2013. – V. 7. – № 1. – P. 157–167.
239. *Brattelid T.* Serotonin responsiveness through 5-HT2A and 5-HT4 receptors is differentially regulated in hypertrophic and failing rat cardiac ventricle / T. Brattelid, E. Qvigstad, J. A. Birkeland, et al. // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2007. – V. 43. – № 6. – P. 767–779.
240. *Brignole M.* Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – update 2004. Task Force on Syncope, ESC / M. Brignole, P. Alboni, D. G. Benditt, et al. // Europace Heart Journal. – 2004. – V. 25. – P. 2054–2072.
241. *Briones-Aranda A.* Influence of forced swimming stress on 5-HT1A receptors and serotonin levels in mouse brain / A. Briones-Aranda, L. Rocha, O. Picazo // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2005. – V. 29. – № 3. – P. 275–281.
242. *Brodie M. J.* Diagnosing and predicting refractory epilepsy / M. J. Brodie // Acta Neurologica Scandinavica. – 2005. – V. 112. – Iss. Suppl. 181. – P. 36–39.
243. *Brodie M. J.* Epilepsy in elderly people / M. J. Brodie, P. Kwan // British Medical Journal. – 2005. – V. 331. – № 7528. – P. 1317–1322.
244. *Brotherstone R.* Lengthening of corrected QT during epileptic seizures / R. Brotherstone, B. Blackhall, A. McLellan // Epilepsia. – 2010. – V. 51. – № 2. – P. 221–232.
245. *Caniilo O.* Seizures and Epilepsy After Ischemic Stroke / O. Caniilo, L. B. Goldstein // Stroke. – 2004. – V. 35. – № 7. – P. 1769–1775.
246. *Capella H. M.* Effect on epileptogenesis of carbamazepine treatment during the silent period of the pilocarpine model of epilepsy / H. M. Capella, T. Lemos // Epilepsia. – 2002. – V. 43. – Suppl. 5. – P. 110–111.
247. *Caraballo R. Y.* Absence seazure in the first 3 years of life: an electroclinical study of 46 cases / R. Y. Caraballo, F. Darra, E. Fontana, et al. // Epilepsia. – 2011. – V. 52. – № 2. – P. 393–400.

248. *Carinci V.* Asystole induced by partial seizures: a rare cause of syncope / V. Carinci, G. Barbato, A. Baldrati, P. G. Di // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2007. – V. 30. – № 11. – P. 1416–1419.
249. *Castle M.* Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus / M. Castle, E. Comoli, A. D. Loewy // Neuroscience. – 2005. – V. 134. – № 2. – P. 657–669.
250. Castro H. J. TpeakTend and TpeakTend dispersion as risk factors for ventricular tacycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome / H. J. Castro, C. Antzelevitch, F. T. Bárzaga, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – V. 47. – № 9. – P. 1828–1834.
251. *Chaturvedi S.* Should stroke be considered both a brain attack and a heart attack? / S. Chaturvedi // Stroke. – 2007. – V. 38. – P. 1713–1714.
252. *Chin P. S.* Myocardial infarction following brief convulsive seizures / P. S. Chin, K. R. Branch, K. J. Becker // Neurology. – 2004. – V. 63. – № 12. – P. 2453–2454.
253. *Chin P. S.* Postictal neurogenic stunned myocardium / P. S. Chin, K. R. Branch, K. J. Becker // Neurology. – 2005. – V. 64. – № 11. – P. 1977–1978.
254. *Chokroverty S.* Sleep and Its Disorders, In Neurology in Clinical Practice / S. Chokroverty. – Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier, 2008. – P. 1947–2009.
255. *Christensen H.* Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke / H. Christensen, G. Boysen, A. F. Christensen, et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – V. 76. – № 2. – P. 269–271.
256. *Christidis D.* Is primidone the drug of choice for epileptic patients with QT-prolongation? A comprehensive analysis of literature / D. Christidis, D. Kalogerakis, T. Y. Chan // Seizure. – 2006. – V. 15. – Iss. 1. – P. 64–66.
257. *Clancy R. R.* Electrographic Neonatal Seizures after Infant Heart Surgery / R. R. Clancy, U. Sharif, R. Ichord, et al. // Epilepsia. – 2005. – V. 46. – № 1. – P. 84–90.
258. *Cleary P., Shorvon S., Tallis R.* Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke / P. Cleary, S. Shorvon, R. Tallis // Lancet. – 2004. – V. 363. – № 9416. – P. 1184–1186.
259. *Coenen A. M. L.* Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats / A. M. L. Coenen, E. L. J. M. Luijtelaar // Behav. Genet. – 2003. – V. 33. – № 6. – P. 635–655.
260. *Colivicchi F.* Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke / F. Colivicchi, A. Bassi, M. Santini, et al. // Stroke. – 2005. – V. 36. – № 8. – P. 1710–1715.
261. *Comet M.-A.* Activation of nucleus tractus solitarius 5-HT2A but not other 5-HT2 receptor subtypes inhibits the sympathetic activity in rats / M.-A. Comet, J. F. Bernard, M. Hamon, et al. // European Journal of Neuroscience. – 2007. – V. 26. – № 2. – P. 345–354.
262. *Crinberg L. T.* Vascular pathology in the aged human brain / L. T. Crinberg, D. R. Thal // Acta Neuropathol. – 2010. – V. 119. – P. 277–290.
263. *Dallas M.* Hypoxia Suppresses Glutamate Transport in Astrocytes / M. Dallas, H. E. Boycott, L. Atkinson, et al. // J. Neuros. – 2007. – V. 27. – P. 3946–3955.
264. *Daniele O.* Stroke and cardiac arrhythmias / O. Daniele, G. Caravaglios, B. Fierro, E. Natale // J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2002. – V. 11. – № 1. – P. 28–33.

265. *Deguchi K.* Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease – a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy / K. Deguchi, I. Sasaki, M. Tsukaguchi, et al. // Journal of the Neurological Sciences. – 2002. – V. 199. – № 1–2. – P. 31–37.
266. *Dekker J. M.* Low heart Rate Variability in a 2-Minute Rhythm Strip Predicts Risk of Coronary Heart Disease and Mortality From Severel Causes: The ARIC Study / J. M. Dekker, R. S. Crow, A. R. Folsom, et al. // Circulation. – 2000. – V. 102. – P. 1239–1244.
267. *Deransart C.* Dopamine in the striatum modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat / C. Deransart, V. Riban, C. Marescaux, A. Depaulis // Neuroscience. – 2000. – V. 100. – № 2. – P. 335–344.
268. *Deuber C. T.* Hyperoxia in Very Preterm Infants: A Systematic Review of the Literature / C. T. Deuber // J. of Perinatal Neonatal Nursing. – 2011. – V. 25. – Iss. 3. – P. 268–274.
269. *Devinsky O.* Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function / O. Devinsky // Epilepsy Currents. – 2004. – V. 4. – № 2. – P. 43–46.
270. *Devos D.* Heart rate variability and Parkinson's disease severity / D. Devos, M. Kroumova, R. Bordet, et al. // J. Neural. Transm. – 2003. – V. 110. – № 9. – P. 997–1011.
271. *Dhamoon M. S.* Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Study / M. S. Dhamoon, R. R. Sciacca, T. Rundek, et al. // Neurology. – 2006. – V. 66. – № 5. – P. 641–646.
272. *Dhamoon M. S.* Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: The Northern Manhattan study / M. S. Dhamoon, W. Tai, B. Boden-Albala, et al. // Stroke. – 2007. – V. 38. – № 6. – P. 1752–1758.
273. *Di G. G.* 2004. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures / G. G. Di, P. P. Quarato, F. Sebastiano, et al. // Clinical Neurophysiology. – 2004. – V. 115. – № 5. – P. 1169–1177.
274. *Diener H. C.* Cardiac safety in the European Stroke Prevention / H. C. Diener, H. Darius, J. M. Bertrand-Hardy, et al. // Int. J. Clin. Pract. – 2001. – V. 55. – № 3. – P. 162–163.
275. *Dufa T. T.* Incidence of epilepsy in 0–15 year olds / T. T. Dufa, P. M. E. Yoldi, V. F. Gallinas // An. Pediatr. (Barc). – 2007. – V. 67. – № 1. – P. 37–43.
276. *Duncan J. S.* Adult epilepsy / J. S. Duncan, J. W. Sander, S. M. Sisodiya, M. C. Walker // Lancet. – 2006. – V. 367. – P. 1087–100.
277. *Duncan J. S.* MRI studies. Do seizures damage the brain? / J. S. Duncan // Prog Brain Res. – 2002. – V. 35. – P. 253–261.
278. *Dutsch M.* Cardiovascular autonomic function in poststroke patients / M. Dutsch, M. Burger, C. Dörfler, et al. // Neurology. – 2007. – V. 69. – № 24. –P. 2249–2255.
279. *Dutsch M.* Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy / M. Dutsch, M. J. Hilz, O. J. Devinsky // Neurol. – 2006. – V. 253. – P. 1300–1308.
280. *Edenfeld G.* Neuron-glia interaction in the nervous system / G. Edenfeld, T. Stork, Ch. Klämbt // Current Opinion in Neurobiology. – 2005. – V. 15. – № 1. – P. 34–39.
281. *Eguibar J. R.* Absence epilepsy models in rodents / J. R. Eguibar, M. C. Cortés // Gac. Med. Mex. – 2010. – V. 146. – № 5. – P. 332–338.
282. *Eicke B. M.* Lack of association between carotid artery volume blood flow and cardiac output / B. M. Eicke, J. Schlichting, S. Mohr-Ahaly, et al. // J. Ultrasound Med. – 2001. – № 20. – P. 1293–1298.

283. *Elmpt W. J. C.* A model of heart rate changes to detect seizures in severe epilepsy / W. J. C. Elmpt, T. M. E. Nijsen, P. A. M. Griep, M. J. B. Arends // Seizure. – 2006. – V. 15. – Iss. 6. – P. 366–375.
284. *Engel J.* Seizures and Epilepsy / J. Engel. – Oxford University Press, 2013.
285. Epilepsy in adults and access to care – United States, 2010 // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2012. – V. 61 (45). – P. 909–913.
286. *Espinosa P. S.* Bromfield Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure / P. S. Espinosa, J. W. Lee, U. B. Tedrow // Neurology. – 2009. – V. 72. – № 19. – P. 1702–1703.
287. *Everett K.* Linkage and mutation analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy / K. Everett, B. Chioza, J. Aicardi, et al. // Epilepsy Res. – 2007. – V. 75. – № 2, 3. – P. 145–153.
288. *Evrengul H.* Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy / H. Evrengul, H. Tanriverdi, D. Dursunoglu, et al. // Epilepsy Res. – 2005. – V. 63. – № 2–3. – P. 131–139.
289. *Fariello R. G.* MPTP and convulsive responses in rodents / R. G. Fariello, M. DeMattei, M. Castorina, et al. // Brain Res. – 1987. – V. 426. – № 2. – P. 373–376.
290. *Feddersen B.* Parkinson's disease: Less epileptic seizures more status epilepticus / B. Feddersen, J. Rémi, M. Einhellig, et al. // Epilepsy Research. –2014. – V. 108. – Iss. 2. – P. 349–354.
291. *Ferri R.* Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy / R. Ferri, L. Curzi-Dascalova, A. Arzimanoglou, et al. // J. Sleep Res. – 2002. – № 11. – P. 153–160.
292. *Fields R. D.* New Insights into Neuron-Glia Communication / R. D. Fields, B. Stevens-Graham // Science. – 2002. – V. 298. – N. 5593. – P. 556–562.
293. *Finsterer J.* Cardiopulmonary surveillance to prevent SUDEP / J. Finsterer, C. Stöllberger // Lancet Neurol. – 2009. – V. 8 (2). – P. 131–132.
294. *Fisher R. S.* The postictal state: a neglected entity in the management of epilepsy / R. S. Fisher, S. C. Schachter // Epilepsy Behaviour. – 2000. – № 1. – P. 52–59.
295. *Forsgren L.* Mortality of epilepsy in developed countries: A review / L. Forsgren, E. W. A. Hauser, J. W. Olafsson, et al. // Epilepsia. – 2005. – V. 46. – Suppl. 11. – P. 18–27.
296. *Franke H.* Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats / H. Franke, H. Kittner // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2001. – V. 70. – P. 291–303.
297. *Freeman R.* Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy / R. Freeman // Clinical Autonomic Research. – 2006. – V. 16. – № 1. – P. 12–17.
298. *Freund T. E.* Pattern of neuronal death in the rat hippocampus after status epilepticus. Relationship to calcium binding protein content and ischemic vulnerability / T. E. Freund, A. Vlinen, P. Miettinen, et al. // Brain Res. Bull. – 1992. – V. 28. – № 1. – P. 27–38.
299. *Frontera J. A.* Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome / J. A. Frontera, A. Parra, D. Shimbo, et al. // Cerebrovasc. Dis. – 2008. – V. 26. – № 1. – P. 71–78.
300. *Fuller R. W.* Deprenyl antagonizes acute lethality of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice / R. W. Fuller, S. K. Hemrick-Luecke, K. W. Perry // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1988. – V. 247. – № 2. – P. 531–535.

301. *Gaitatzis A.* The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population / A. Gaitatzis, K. Carroll, A. Majeed // Epilepsia. – 2004. – V. 45. – № 12. – P. 1613–1622.
302. *Gibbons R. J.* Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology / R. J. Gibbons, G. J. Balady, J. T. Bricker, et al. // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) ACC/AHA Practice Guidelines. – USA, 2002. – 59 p.
303. *Gibrat C.* Differences between subacute and chronic MPTP mice models: investigation of dopaminergic neuronal degeneration and alpha-synuclein inclusions / C. Gibrat, M. Saint-Pierre, M. Bousquet, et al. // J. Neurochem. – 2009. – V. 109. – № 5. – P. 1469–1482.
304. *Gijsen R.* Causes and consequences of comorbidity: A review / R. Gijsen, N. Hoeymans, G. S. Francois, et al. // Journal of Clinical Epidemiology. – 2001. – V. 54. – Iss. 7. – P. 661–674.
305. *Giorgi F. S.* A damage to locus coeruleus neurons converts sporadic seizures into self-sustaining limbic status epileptcus / F. S. Giorgi, M. Ferrucci, G. Lazzeri, et al. // European Journal of Neuroscience. – 2003. – V. 17. – № 12. – P. 2593–2601.
306. *Giorgi F. S.* Locus Coeruleus and neuronal plasticity in a model of focal limbic epilepsy / F. S. Giorgi, G. Mauceli, F. Blandini, et al. // Epilepsia. – 2006. – V. 47. – № 5. – P. 21–25.
307. *Giorgi F. S.* The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside / F. S. Giorgi, C. Pizzanelli, F. Biagioni, et al. // Neurosci Biobehav Rev. – 2004. – V. 28. – № 5. – P. 507–524.
308. *Giorgio Ch. M.* RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory / Ch. M. Giorgio, P. Miller, Sh. Meymandi, et al. // Epilepsy Behavior. – 2010. – V. 19. – № 1. – P. 78–81.
309. *Glauser T.* ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois // Epilepsia. – 2006. – V. 47. – P. 1094–1120.
310. *Goldstein D. S.* The electrocardiogram in stroke: Relationships to pathophysiological type and comparison with prior tracings / D. S. Goldstein // Stroke. – 1990. – № 10. – P. 253–259.
311. *Goldstein L. B.* Effects of amphetamines and small related molecules on recovery after stroke in animals and man / L. B. Goldstein // Neuropharmacology. – 2000. – V. 39. – P. 852–859.
312. *Goldstein L. B.* Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / L. B. Goldstein, R. Adams, M. J. Alberts, et al. // Stroke. – 2006. – V. 37. – № 6. – P. 1583–633.
313. *Goodman J. H.* Preemptive Low-frequency Stimulation Decreases the Incidence of Amygdala-kindled Seizures / J. H. Goodman / Epilepsia. – 2005. – V. 46. – Iss. 1. – P. 1–7.
314. *Graff B.* Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach / B. Graff, D. Gąsecki, A. Rojek, et al. // Journal of Hypertension. – 2013. – V. 31. – № 8. – P. 1629–1636.
315. *Grossman A. W.* Local protein sinthesis and spine morphogenesis; fragile x syndrome and beyond / A. W. Grossman, G. M. Aldrige, I. J. Weiler, W. T. Greenough // J. Neurosci. – 2006. – V. 26. – № 5. – P. 7151–7155.

316. *Haapaniemi T. H.* Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and its correlates to medication and dopamine transporter binding / T. H. Haapaniemi. – Oulu: Oulu University Press, 2001. – 127 p.
317. *Haapaniemi T. H*. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease / T. H. Haapaniemi, V. Pursiainen, J. T. Korpelainen, et al. // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2001. – V. 70. – № 3. – P. 305–310.
318. *Halaris A.* Comorbidity between depression and cardiovascular disease / A. Halaris // Int. Angiol. – 2009. – V. 28. – № 2. – P. 92–99.
319. *Hall S. F.* A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research / S. F. Hall // Journal of Clinical Epidemiology. – 2006. – V. 59. – P. 849–855.
320. *Hallioglu O. Makharoblidze K.* Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy / O. Hallioglu, C. Okuyaz, E. Mert // Epilepsy Research. – 2008. – V. 79. – № 1. – P. 49–54.
321. *Hankey G. J.* Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study / G. J. Hankey, K. Jamrozik, R. J. Broadhurst, et al. // Stroke. – 2000. – № 3. – P. 2080–2086.
322. *Haut Sh. R.* Dopamine and epilepsy / Sh. R. Haut, R. L. Albin // Neurology. – 2008. – V. 71. – P. 784–789.
323. *Hennessy M. J.* Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep / M. J. Hennessy, M. G. Tighe, C. D. Binnie, L. Nashef // Neurology. – 2001. – V. 57. – № 9. – P. 1650–1654.
324. *Hilz M. J.* Outcome of epilepsy surgery correlates with sympathetic modulation and neuroimaging of the heart / M. J. Hilz, G. Platsch, K. Druschky, et al. // J. Neurol. Sci. – 2003. – V. 216. – № 1. – P. 153–162.
325. *Hilz M. J.* Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity / M. J. Hilz, M. Dutsch, K. Perrine, et al. / Ann Neurol. – 2001. – V. 49. – P. 575–584.
326. *Holopainen I. E.* Seizures in the developing brain: Cellular and molecular mechanisms of neuronal damage, neurogenesis and cellular reorganization / I. E. Holopainen // Neurochemistry international. – 2008. – V. 52. – № 6. – P. 935–947.
327. *Homma S.* Patent foramen ovale and stroke / S. Homma, R. L. Sacco, M. R. Tulio, et al. // Circulation. – 2005. – V. 112. – P. 1063–1072.
328. *Hotta H.* Efferent and afferent vagal actions on cortical blood flow and kainic acid-induced seizure activity in urethane anesthetized rats / H. Hotta, N. Watanabe, R. Orman, M. Stewart // Auton. Neurosci. – 2010. – V. 156. – P. 144–148.
329. *Huffman M.* Health coaching: a new and exciting technique to enhance patient self-management and improve outcomes / M. Huffman // Home healthcare Nurse. – 2007. – V. 25. – № 6. – P. 398–409.
330. *Hughes J. R.* Absence seazures: a review of recent reports with new concepts / J. R. Hughes // Epilepsy Behav. – 2009. – V. 15. – № 4. – P. 404–412.
331. *Ide A.* Intermittent complete atrioventricular block after long term low-dose carbamazepine therapy with a serum concentration less than the therapeutic level / A. Ide, Y. Kamijo // Internal Medicine. – 2007. – V. 46. – № 9. – P. 627–629.
332. *Idova G. V.* The immune response in mice with psychoemotional stress under the conditions of a decreased serotonin synthesis in the brain / G. V. Idova, M. A. Cheido, L. V. Devoino // Dokl. Biol. Sci. – 2004. – V. 398. – № 1. – P. 351–353.

333. *Iwasaki K.* Impaired dynamic cerebral autoregulation at extreme high altitude even after acclimatization / K. Iwasaki, R. Zhang, J. H. Zuckerman, et al. // J. Cereb. Blood. Flow Metab. – 2011. – V. 31. – P. 283–292.
334. *Jackson-Lewis V., Przedborski S.* Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease / V. Jackson-Lewis, S. Przedborski // Nat Protoc. – 2007. – № 2 (1). – P. 141–151.
335. *Jansen K.* Cardiac and respiratory autonomic dysfunction in childhood epilepsy / K. Jansen, C. Varon, S. Huffel, L. Lagae // European Journal of Pediatric Neurology. – 2013. – V. 17. – № 1. – P. 29–38.
336. *Jansen K.* Cardiac changes in epilepsy / Jansen K., Lagae L. // Seizure. – 2010. – V. 19. – № 8. – P. 455–460.
337. *Janszky I.* Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy – the Stockholm Heart Epidemiology Program / I. Janszky, J. Hallqvist, T. Tomson, et al. // Brain. – 2009. – V. 132. – Pt. 10. – P. 2798–2804.
338. *Jinfeng W.* TpeakTend interval as a new risk factor for arrhythmic event in patient with Brugada syndrome / W. Jinfeng, S. Qijun, Y. Bing, et al. // Journal of Nanjing Medical University. – 2007. – V. 21. – № 4. – P. 213–217.
339. *John W. M.* Changes in respiratory-modulated neural activities, consistent with obstructive and central apnea, during Active seizures in an in situ anaesthetized rat preparation / W. M. John, A. H. Rudkin, G. L. Homes, C. Leiter // Epilepsy Res. – 2006. – V. 70. – P. 218–228.
340. *Johnson J. N.* Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy / J. N. Johnson, N. Hofman, C. M. Haglund, et al. // Neurology. – 2009. – V. 72. – № 3. – P. 224–231.
341. *Kale R.* Global Campaign Against Epilepsy: the treatment gap / R. Kale // Epilepsia. – 2002. – V. 43. – № 6. – P. 31–33.
342. *Kara T.* Chemoreflexes – physiology and clinical implications / T. Kara, K. Narkiewicz, V. K. Somers // Acta Physiol Scand. – 2003. – V. 177. – № 3. – P. 377–384.
343. *Karhunen H.* Epileptogenesis after experimental focal cerebral ischemia / H. Karhunen, J. Jolkkonen, J. Sivenius, A. Pitkanen // Neurochem. Res. – 2005. – V. 30. – № 12. – P. 1529–1542.
344. *Kaye D. M.* Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure / D. M. Kaye, G. W. Lambert, J. Lefkovits, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 1994. – V. 23. – № 3. – P. 570–578.
345. *Kerling F.* Relation between ictal asystole and cardiac sympathetic dysfunction shown by MiBG-sPeCT / F. Kerling, M. Dütsch, R. Linke, et al. // Acta Neurologica Scandinavica. – 2009. – V. 120. – Iss. 2. – P. 123–129.
346. *Kheiri F.* Non-linear classification of heart rate parameters as a biomarker for epileptogenesis / F. Kheiri, A. Bragin, J. J. Engel, et al. // Epilepsy Res. – 2012. – V. 98. – Iss. 2–3. – P. 102–109.
347. *Koe A. S., Jones N. C., Salzberg M. R.* Early Life Stress as an Influence on Limbic Epilepsy: An Hypothesis Whose Time has Come? // Front Behav. Neurosci. – 2009. – V. 3. – P. 24–29.

348. *Kono T.* Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium / T. Kono, H. Morita, T. Kurowa, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – V. 24. – P. 636–640.
349. *Koskenvuo J. W.* A comparison of echocardiography to invasive measurement in the evaluation of pulmonary arterial hypertension in a rat model / J. W. Koskenvuo, R. Mirsky, Y. Zhang, et al // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2010. – V. 26. – № 5. – P. 509–518.
350. *Kroppenstedt S. N.* Effects of dopamine on posttraumatic cerebral blood flow, brain edema, and cerebrospinal fluid glutamate and hypoxanthine concentrations // S. N. Kroppenstedt, J. F. Stover, A. W. Unterberg // Critical Care Medicine. – 2000. – V. 28. – № 12. – P. 3792–3798.
351. *Kumada T.* Postoperative complete atrioventricular block induced by carbamazepine in a patient with congenital heart disease / T. Kumada, H. Hattori, H. Doi, et al. // Brain and Development. – 2005. – V. 37. – № 3. – P. 257–261.
352. *Kuroiwa T.* Development of a Rat Model of Photothrombotic Ischemia and Infarction Within the Caudoputamen / T. Kuroiwa, G. Xi, Y. Hua, et al. // Stroke. – 2009. – V. 40. – № 1. – P. 248–253.
353. *Kuroiwa T.* Development of a rat model of photothrombotic ischemia and infarction within the caudoputamen // T. Kuroiwa, G. Xi, Y. Hua, et al. // Stroke. – 2009. – V. 40. – № 1. – P. 248–253.
354. *Labovitz D. L.* Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke / D. L. Labovitz, W. A. Hauser, R. L. Sacco // Neurology. – 2001. – V. 57. – P. 200–206.
355. *Lackland D. T.* Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association / D. T. Lackland, M. S. Elkind, R. S. D’Agostino, et al. // Stroke. – 2012. – V. 43. – P. 1998–2027.
356. *Lamy C.* Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale / C. Lamy, C. Giannesini, M. Zuber, et al. // Stroke. – 2002. – V. 33. – P. 706–711.
357. *Lamy C.* Early and late seizures after cryptogenic stroke in young adults / C. Lamy, V. Domigo, F. Semah, et al. // Neurology. – 2003. – V. 60. – P. 400–404.
358. *Langan Y.* Case-control study of SUDEP / Y. Langan, L. Nashef, J. W. Sander // Neurology. – 2005. – V. 64. – № 7. – P. 1131–1133.
359. *Laowattana S.* Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome / S. Laowattana, S. L. Zeger, J. A. C. Lima, et al. // Neurology. – 2006. – V. 66. – P. 477–483.
360. *Legriel S.* Recurrent takotsubo cardiomyopathy triggered by convulsive status epilepticus / S. Legriel, F. Bruneel, L. Dalle, et al. // Neurocrit Care. – 2008. – № 9. – P. 118–121.
361. *Lemke D. M.* Takotsubo cardiomyopathy associated with seizures / D. M. Lemke, S. I. Hussain, T. J. Wolfe, et al. // Neurocrit Care. – 2008. – № 9. – P. 112–117.
362. *Lemmer B.* Clinical chronopharmacology of the cardiovascular system: hypertension and coronary heart disease / B. Lemmer // La Clinica Terapeutica. – 2006. – V. 157. – № 1. – P. 41–52.
363. *Lepic T.* Cerebral blood flow in the chronic heart failure patients / T. Lepic, G. Loncar, B. Bozic, et al. // Perspectives in Medicine. – 2012. – № 1. – P. 304–308.

364. *Leung H.* Asystole induced by electrical stimulation of the left cingulate gyrus / H. Leung, K. Schindler, P. Kwan, C. Elger // Epileptic Disord. – 2007. – № 9 (1). – P. 77–81.
365. *Leutmezer F.* Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures / F. Leutmezer, C. Schernthaner, S. Lurger, et al. // Epilepsia. – 2003. – V. 44. – № 3. – P. 348–354.
366. *Li Y., Xie P., Wang Y.,* et al. Effects of interictal epileptiform discharges on heart rate variability during sleep in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes // Y. Li, P. Xie, Y. Wang, et al. // Clin. Neurophysiol. –2006. – V. 117. – P. 288–297.
367. *Lima E.* Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats / E. Lima, Jr. Soares, C. S. Y. Garrido, et al. // Brain Res. – 2005. – № 1043. – P. 24–31.
368. *Liu K. C., Bhardwaj A.* Use of prophylactic anticonvulsants in neurologic critical care: A critical appraisal / K. C. Liu, A. Bhardwaj // Neurocrit Care. – 2007. – № 7 (2). – P. 175–184.
369. *Lloyd-Jones D.* Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown, et al. // Circulation. – 2010. – V. 121. – № 7. – P. 46–215.
370. *Lopinto-Khoury C.* Antiepileptic drugs and markers of vascular risk / C. Lopinto-Khoury, S. Mintzer // Curr Treat Options Neurol. – 2010. – V. 12. – № 4. – P. 300–308.
371. *Lossius M. I.* Incidence and predictors for post-stroke epilepsy. A prospective controlled trial. The Akershus stroke study / M. I. Lossius, O. M. Ronning, P. Mowinckel, L. Gjerstad // Eur. J. Neurol. – 2002. – № 9. – P. 365–368.
372. *Lotufo P. A.* A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs / P. A. Lotufo, L. Valiengo, I. M. Benseñor, A. R. Brunoni // Epilepsia. – 2012. – V. 53. – № 2. – P. 272–282.
373. *Lucas S. J. E.* Alterations in cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during 14 days at 5050 m / S. J. E. Lucas, K. R. Burgess, K. N. Thomas, et al. // J. Physiol. – 2011. – № 589. – P. 741–753.
374. *Luijtelaar E. L. J. M.* Genetic models of absence epilepsy: New concepts and insights / E. L. J. M. Luijtelaar, A. M. L. Coenen // In Encyclopedia of Basic Epilepsy Res. – Oxford: Academic Press, 2009. – P. 1–8.
375. *Luijtelaar G.* Global and focal aspects of absence epilepsy: the contribution of genetic models / G. Luijtelaar, E. Sitnikova // Neurosci Biobehav Rev. – 2006. – V. 30. – № 7. – P. 983–1003.
376. *Mainardi P.* Potentiation of brain serotonin activity may inhibit seizures, especially in drug-resistant epilepsy / P. Mainardi, A. Leonardi, C. Albano // Medical Hypotheses. – 2008. – V. 70. – № 4. – P. 876–879.
377. *Mäkikallio A. M.* Heart rate dynamics predict poststroke mortality / A. M. Mäkikallio, T. H. Mäkikallio, J. T. Korpelainen, et al. // Neurology. – 2004. – V 62. – № 1. – P. 1822–1826.
378. *Manev H.* The Heart-Brain Connection Begets Cardiovascular Psychiatry and Neurology / H. Manev // Cardiovasc Psychiatry Neurol. – 2009. – V. 125. – P. 343–347.
379. *Markus C. R.* Dietary amino acids and brain serotonin function; implications for stress-related affective changes / C. R. Markus // Neuromolecular Med. – 2008. – V. 10. – № 4. – P. 247–258.

380. *Martin K. C., Zukin R. S.* RNA trafficking and local protein synthesis in dendrites / K. C. Martin, R. S. Zukin // J. Neurosci. – 2006. – V. 26. – № 5. – P. 7131–7134.
381. *Mayer H.* EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy / H. Mayer, F. Benninger, L. Urak, et al. // Neurology. – 2004. – V. 63. – № 2. – P. 324–328.
382. *Mayer S. A.* Myocardial Injury and Left Ventricular Performance After Subarachnoid Hemorrhage / S. A. Mayer, J. Lin, S. Homma, et al. / Stroke. –1999. – V. 30. – № 4. – P. 780–786.
383. *Mazzola L.* Somatosensory and pain responses to stimulation of the sccond somatosensory area (SI I) in humans. A comparison with SI and insular responses / L. Mazzola, J. Isnard, F. Mauguiere // Cerebral Cortex. – 2006. – V. 16. – № 7. – P. 960–968.
384. *McLean B. N.* Sudden death in epilepsy recorded in ambulatory EEG / B. N. McLean, S. Wimalaratna // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2007. – V. 78. – № 12. – P. 1395–1397.
385. *Meeren H. K.* Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory / H. K. Meeren, E. L. J. M. Luijtelaar, S. F. H. Lopes, A. M. Coenen // Arch Neurol. – 2005. – V. 62. – № 3. – P. 371–376.
386. *Menteer J.* Central nervous system changes in pediatric heart failure: a volumetric study / J. Menteer, P. M. Macey, M. A. Woo, et al. // Pediatr Cardiol. – 2010. – V. 31. – № 7. – P. 969–976.
387. *Meyer S.* Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex / S. Meyer, M. Strittmatter, C. Fischer, et al. // Neuroreport. – 2004. – V. 15. – № 2. – P. 357–361.
388. *Michaels A. D.* Medication errors in acute cardiovascular and stroke patients: a scientific statement from the American Heart Association / A. D. Michaels, S. A. Spinler, B. Leeper, et al. // Circulation. – 2010. – V. 121. – P. 1664–1682.
389. *Min J.* Cardiac Dysfunction After Left Permanent Cerebral Focal Ischemia: The Brain and Heart Connection / J. Min, M. U. Farooq, E. Greenberg, et al. // Stroke. – 2009. – V. 40. – № 7. – P. 2560–2563.
390. *Miwa H.* Zonisamide for the treatment of Parkinson's disease / H. Miwa // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2007. – V. 7. – № 9. – P. 1077–1083.
391. *Mokhles M. M.* The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease / M. M. Mokhles, G. Trifirò, J. P. Dieleman, et al. // Pharmacological Research. – 2012. – V. 65. – № 3. – P. 358–364.
392. *Montepietra S.* Myocardial infarction convulsive and nonconvulsive seizures / S. Montepietra, L. Cattaneo, F. Granella, et al. // Seizure. – 2009. – V. 18. – № 5. – P. 379–381.
393. Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters. European medicines Agency. – 2012. – № 1205.
394. *Moon S. K.* Both compensation and recovery of skilled reaching following small photothrombotic stroke to motor cortex in the rat / S. K. Moon, M. Alaverdashvili, A. R. Cross, I. Q. Whishaw // Experimental Neurology. – 2009. – V. 218. – P. 145–153.
395. *Moseley B.* Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP / B. Moseley, L. Bateman, J. J. Millichap, et al. // Epilepsy Behavior. – 2013. – V. 26. – № 3. – P. 375–385.

396. *Moseley B. D.* Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures / B. D. Moseley, E. C. Wirrell, K. Nickels, et al. // Epilepsy Research. – 2011. – V. 95. – № 3. – P. 237–245.
397. *Moya A.* Guidelines for the diagnosis and management of syncope / A. Moya, R. Sutton, F. Ammirati, et al. // European Heart Journal. – 2009. – V. 30 (21). – P. 2631–2671.
398. *Mukand J. A., Guilmette T. J., Allen D. G.,* et al. Dopaminergic therapy with carbidopa L-dopa for left neglect after stroke: A case series / J. A. Mukand, T. J. Guilmette, D. G. Allen, et al. // Arch. Phys. Med Rehabil. – 2001. – V. 82. – № 9. – P. 1279–1282.
399. *Mukherjee S.* Cardiovascular autonomic functions in wellcontrolled and intractable partial epilepsies / S. Mukherjee, M. Tripathi, P. S. Chandra, et al. // Epilepsy Research. – 2009. – V. 85. – № 2–3. – P. 261–269.
400. *Murata M.* Antiepileptic drug shows promise for treatment of Parkinson's disease / M. Murata // Nature Reviews Neurology. – 2007. – V. 3. – № 4. – P. 184–189.
401. *Murata M.* Randomized, double-blind study of zonisamide with placebo in advanced Parkinson's disease / M. Murata, K. Hasegawa, I. Kanazawa // Mov. Disord. – 2004. – V. 19. – Suppl. 9. – P. 198–207.
402. *Murata M.* Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized double-blind study / M. Murata, K. Hasegawa, I. Kanazawa // Neurology. – 2007. – V. 68. – № 1. – P. 45–60.
403. *Nadler V.* The recurrent mossy fiber pathway of the epileptic brain / V. Nadler // Neurochemical Research, 2003. – V. 28. –№ 11. – P. 625–637.
404. *Nagai M., Hoshide S., Kario K.* The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis / M. Nagai, S. Hoshide, K. Kario // Journal of the American Society of Hypertension. – 2010. – V. 4. – Iss. 4. – P. 174–182.
405. *Nagai Y.* Influence of sympathetic autonomic arousal on cortical arousal: implications for a therapeutic behavioural intervention in epilepsy / Y. Nagai, L. H. Goldstein, H. D. Critchley, P. B. Fenwick // Epilepsy Research. – 2004. – V. 58. – № 2–3. – P. 185–193.
406. *Nagueh S. F.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh, Ch. P. Appleton, Th. C. Gillebert, et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2009. – V. 22. – Iss. 2. – P. 107–133.
407. National Heart Disease and Stroke Prevention Program. Staff Orientation. Guide // National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division for Heart Disease and Stroke Prevention. – Atlanta, USA, 2011. – 56 p.
408. *Nei M.* Cardiac Effects of Seizures / M. Nei // Epilepsy Currents. – 2009. – V. 9 (4). – P. 91–95.
409. *Nei M.* EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy / M. Nei, R. T. Ho, M. R. Sperling // Epilepsia. – 2000. – V. 41. – P. 542–548.
410. *Nei M.,* et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy / M. Nei, R. T. Ho, B. W. Abou-Khalil, et al. // Epilepsia. – 2004. – V. 45. – № 4. – P. 338–345.
411. *Nersesyan H.* Relative changes in cerebral blood flow and neuronal activity in local microdomains during generalized seizures / H. Nersesyan, P. Herman, E. Erdogan, et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2004. – V. 24. – № 9. – P. 1057–1068.
412. *Ness P. C., Olsen R. W., Verity M. A.* MPTP is proconvulsant acutely but has no long-term effect in rodent models of seizure and epilepsy / P. C. Ness, R. W. Olsen, M. A. Verity // Brain Res. – 1989. – V. 504. – № 2. – P. 289–292.

413. *Newman L.* New Study Finds Zonisamide, An Anticonvulsant, Safe and Effective for Parkinson Disease Symptoms / L. Newman // Neurology Today. – 2007. – V. 7. – Iss. 1. – P. 6–12.
414. *Ng C.* Brain and heart links: alterations in cardiac function and HC№ channel expression in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg / C. Ng, K. Powell, N. Jones, I. Megatia, et al. // Journal of Clinical Neuroscience. – 2009. – V. 16. – № 11. – P. 15–20.
415. *Nickels K. C.* Temporal Lobe Epilepsy in Children / K. C. Nickels, L. C. Wong-Kisiel, B. D. Moseley, E. C. Wirrell // Epilepsy Research and Treatment. – 2012. – V. 2012. Article ID 849540.
416. *Nilsen K. B.* Is elevated pre-ictal heart rate associated with secondary generalization in partial epilepsy? / K. B. Nilsen, M. Haram, S. Tangedal, et al. // Seizure. – 2010. – V. 19. – № 5. – P. 291–295.
417. *Nishimura N.* Decreased steady-state cerebral blood flow velocity and altered dynamic cerebral autoregulation during 5-h sustained 15% O2 hypoxia / N. Nishimura, K. Iwasaki, Y. Ogawa, K. J. Aoki / Appl. Physiol. – 2010. – V. 108. – P. 1154–1161.
418. *Novy J.* Ictal bradycardia and asystole: an uncommon cause of syncope / J. Novy, A. Carruzzo, P. Pascale, et al. // International Journal of Cardiology. – 2009. – V. 133. – № 3. – P. 90–93.
419. *Nudo R. J.* Plasticity / R. J. Nudo // Journal name NeuroRx. – 2006. – V. 3. – № 4. – P. 420–427.
420. *Oberheim N. A.* Loss of Astrocytic Domain Organization in the Epileptic Brain / N. A. Oberheim, G.-F. Tian, X. Han, et al. // The Journal of Neuroscience. – 2008. – V. 28. – № 13. – P. 3264–3276.
421. *Oeda T.* High risk factors for valvular heart disease from dopamine disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease / T. Oeda, M. Masaki, K. Yamamoto, et al. // J. Neural. Transm. – 2009. – V. 116. – № 2. – P. 171–178.
422. *Oka H.* Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease / H. Oka, S. Mochio, K. Onouchi, et al. // Neurol. Sci. – 2006. – V. 241. – № 1–2. – P. 59–65.
423. *Onishi T.* Left ventricular diastolic function is associated with cardiac sympathetic nerve activity in heart failure patients / T. Onishi, H. Tanaka, et al. // Eur. Heart. J. – 2013. – V. 34. – Suppl. 1. – P. 182–183.
424. *Opeskin K.* Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases / K. Opeskin, S. F. Berkovic // Seizure. – 2003. – V. 12 (7). – P. 456–464.
425. *Opeskin K.* Sudden unexpected death in epilepsy in Victoria / K. Opeskin, A. S. Harvey, S. M. Cordner, et al. // J. Clin. Neurosci. – 2000. – № 7 (1). – P. 34–37.
426. *Opherk C.* Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors / C. Opherk, J. Coromilas, L. J. Hirsch // Epilepsy Research. – 2002. – V. 52. – № 2. – P. 117–127.
427. *Oppenheimer S.* Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance / S. Oppenheimer // Clin. Auton Res. – 2006. – V. 16. – № 1. – P. 6–11.
428. *Ottman R.* Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey / R. Ottman, R. B. Lipton, A. B. Ettinger, et al. // Epilepsia. – 2011. – V. 52. – № 2. – P. 308–315.

429. *Ozdemir O.* Brain lateralization and sudden death: Its role in the neurogenic heart syndrome / O. Ozdemir, V. Hachinski // Journal of the Neurological Sciences. – 2008. – V. 268. – № 1–2. – P. 6–11.
430. *Panayiotopoulos C. P.* Typical absence seazures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions of future research / C. P. Panayiotopoulos // Epilepsia. – 2008. – V. 49. – № 12. – P. 2131–2139.
431. *Panayiotopoulos C. P.* A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment / C. P. Panayiotopoulos. – German: Springer, 2010. – 620 p.
432. *Panayiotopoulos C. P.* Epileptic Seizures and Their Classification / C. P. Panayiotopoulos. In A Clinical Guide to Epileptic Syndrome and Their Treatment. – London: Springer-Verlag, 2007. – P. 17–56.
433. *Pansani A. P.* Repeated amygdala-kindled seizures induce ictal rebound tachycardia in rats / A. P. Pansani, D. B. Colugnati, H. M. Guus, et al. // Epilepsy Behavior. – 2011. – V. 22. – Iss. 3. – P. 442–449.
434. *Parfenova H.* Ionotropic glutamate receptors in cerebral microvascular endothelium are functionally linked to heme oxygenase / H. Parfenova, A. Fedinec, C. W. Leffler // J. Cereb Blood Flow Metab. – 2003. – V. 23. – № 2. – P. 190–197.
435. *Patel K. P.* Neuronal expression of Fos protein in the hypothalamus of rats with heart failure / K. P. Patel, K. Zhang, M. J. Kenney, et al. // Brain Res. – 2000. – V. 865. – № 1. – P. 27–34.
436. *Paxinos G.* The rat brain in stereotaxic ordinates / G. Paxinos, C. Watson. – Sydney: Academic Press, 1986.
437. *Persson H.* Circadian variation in heart rate variability in localization-related epilepsy / H. Persson, E. Kumlien, M. Ericson, T. Tomson // Epilepsia. – 2007. – V. 48. – № 5. – P. 917–922.
438. *Perveen T.* Effects of 2 hrs. restraint stress on brain serotonin metabolism and memory in rats / T. Perveen, S. F. Zehra, S. Haider, N. Akhtar // Pakistan journal of pharmaceutical sciences. – 2003. – V. 16. – № 1. – P. 27–33.
439. *Peters A.* Oligodendrocytes, their progenitors and other neuro-glial cells in the aging primate cerebral cortex // A. Peters, C. Sethares // Cerebral cortex. – 2004. – V. 14. – P. 995–1007.
440. *Petrov I.* Association of patients with parkinsonism and epilepsy with EEG changes / I. Petrov // Contributions, Sec. Biol. Med. Sci. – 2006. – V. 27. – № 1. – P. 107–112.
441. *Picano E.* Stress Echocardiography / Picano E. – German: Springer, 2009. – 597 p.
442. *Pinto K. G.* Sudden unexpected death in an adolescent with epilepsy: All roads lead to the heart? / K. G. Pinto, F. A. Scorza, R. M. Arida, et al. // Cardiol J. – 2011. – V. 18. – № 2. – P. 194–196.
443. *Politis M.* Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: An in vivo 11C-raclopride PET study / M. Politis, P. Piccini, N. Pavese, et al. // Experimental Neurology. – 2008. – V. 214. – № 1. – P. 112–116.
444. *Ponnusamy A.* Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures / A. Ponnusamy, J. L. Marques, M. Reuber // Epilepsia. – 2012. – V. 53. – № 8. – P. 1314–1321.
445. *Pradhan C.* Quantitative analysis of heart rate variability in patients with absence epilepsy / C. Pradhan, S. Sinha, K. Thennarasu, T. Jagadisha // Neurology India. – 2011. – V. 59. – № 1. – P. 25–29.

446. *Prosser J.* Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke / J. Prosser, L. MacGregor, K. R. Lees, et al. // Stroke. – 2007. – V. 38. – № 8. – P. 2295–302.
447. *Pursiainen V.* Autonomic dysfunction in early and advanced Parkinson's disease / V. Pursiainen. – Oulu: Universitatis Ouluensis, 2007.
448. *Quigg M.* Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy / M. Quigg // Epilepsy Res. – 2000. – V. 42. – № 1. – P. 43–55.
449. *Qvigstad E.* Dual serotonergic regulation of ventricular contractile force through 5-HT2A and 5-HT4 receptors induced in the acute failing heart / E. Qvigstad, I. Sjaastad, T. Brattelid, et al. // Circulation Research. – 2005. – V. 97. – № 3. – P. 268–276.
450. *Ren J.* Depressed contractile function and adrenergic responsiveness of cardiac myocytes in an experimental model of Parkinson disease, the MPTP-treated mouse / J. Ren, J. E. Porter, L. E. Wold, et al. // Neurobiology of Aging. – 2004. – V. 25. – № 1. – P. 131–138.
451. *Rhoney D. H.* Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / D. H. Rhoney, L. B. Tipps, K. R. Murry, et al. // Neurology. – 2000. – V. 55. – № 2. – P. 258–65.
452. *Rieu I.* The Idiopathic Parkinson's disease: A metabolic disease? / I. Rieu, Y. Boirie, B. Morio, et al. // Rev. Neurol. (Paris). – 2010. – V. 166. – № 10. – P. 822–828.
453. *Ritz B.* L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark / B. Ritz, S. L. Rhodes, L. Qian, et al. // Ann. Neurol. – 2010. – V. 67. – № 5. – P. 600–606.
454. *Robinson R. G.* Effects of experimental cerebral infarction in rat brain: Catecholamines and behavior / R. G. Robinson, W. J. Shoemaker, M. Schlumpf, et al. // Nature. – 1975. – V. 255. – № 22. – P. 332–334.
455. *Robinson T. G.* Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke / T. G. Robinson, S. L. Dawson, P. J. Eames, et al. // Stroke. – 2003. – V. 34. – № 3. – P. 705–712.
456. *Rocamora R.* Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features / R. Rocamora, M. Kurthen, L. Lickfett, et al. // Epilepsia. – 2003. – V. 44. – № 2. – P. 179–185.
457. *Rona S.* Auras: localizing and lateralizing value. In: Lüders HO, editor. Textbook of epilepsy surgery / S. Rona. – London: Informa Healthcare, 2008. – P. 432–442.
458. *Ronkainen E.* Cardiac autonomic control in patients with refractory epilepsy before and during vagus nerve stimulation treatment: a one-year follow-up study / E. Ronkainen, J. T. Korpelainen, E. Heikkinen, et al. // Epilepsia. – 2006. – V. 47. – № 3. – P. 556–562.
459. *Ronkainen E.* Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy / E. Ronkainen, H. Ansakorpi, H. V. Huikuri, et al. // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2005. – V. 76. – № 10. – P. 1382–1386.
460. *Rosenfeld J. V.* Epilepsy surgery, hypothalamic hamartomas and the quest for a cure / J. V. Rosenfeld // Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh. – 2002. – V. 47. – № 5. – P. 653–659.
461. *Rosenzweig I.* Trouble at dinner: an unusual case of eatinginduced seizures / I. Rosenzweig, M. Manford // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2008. – V. 79. – № 3. – P. 335–337.

462. *Rösser N.* Levodopa improves procedural motor learning in chronic stroke patients / N. Rösser, P. Heuschmann, H. Wersching, et al. // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2008. –V. 89. – № 9. – P. 1633–1641.
463. *Rossini P. M.* Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain / P. M. Rossini, C. Calautti, F. Pauri, J.-C. Baron // The Lancet Neurology. – 2003. – V. 2. – № 8. – P. 493–502.
464. *Rowan A. J.* Common morbidities influence development, treatment strategies, and expected outcomes / A. J. Rowan // Geriatrics. – 2005. – V. 60. – № 12. – P. 30–34.
465. *Rugg-Gunn F. J.* Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study / F. Rugg-Gunn, R. J. Simister, M. Squirrell, et al. // Lancet. – 2004. – V. 364. – № 9452. – P. 2212–2219.
466. *Rugg-Gunn F. J.* Epilepsy and the heart / F. J. Rugg-Gunn, D. Holdright // The British Journalof Cardiology. – 2010. – V. 17. – Iss. 5. – P. 223–229.
467. *Russell M.* Modeling Hypoxia-Induced Seizures and Hypoxic Encephalopathy in the Neonatal Period Models of Seizures and Epilepsy / M. S. Russell, E. J. Frances. – USA: Academic Press, 2006. – P. 323–331.
468. *Ryvlin P.* Optimizing therapy of seizures in stroke patients / P. Ryvlin, A. Montavont, N. Nighoghossian // Neurology. – 2006. – V. 67. – № 4. – P. 3–9.
469. *Ryvlin P.* Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention / P. Ryvlin, A. Montavont, P. Kahane // Curr. Opin. Neurol. – 2006. – V. 19. – № 2. – P. 194–199.
470. *Sacco R. L.* Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack / R. L. Sacco, S. E. Kasner, J. P. Broderick, et al. // Stroke. – 2006. – V. 37. – № 2. – P. 577–617.
471. *Sahin D.* Vagus nerve stimulation suppresses generalized seizure activity and seizure-triggered postictal cardiac rhythm changes in rats / D. Sahin, G. Ilbay, M. Imal, et al. // Physiol Res. – 2009. – V. 58. – № 3. – P. 345–350.
472. *Sajadieh A.* Familial Predisposition to Premature Heart Attack and Reduced Heart Rate Variability / A. Sajadieh, V. Rasmussen, H. O. Hein, J. F. Hansen // J. Cardiol. – 2003. – V. 92. – № 2. – P. 234–236.
473. *Sakamoto K.* Autonomic consequences of kainic acid-induced limbic cortical seizures in rats: peripheral autonomic nerve activity, acute cardiovascular changes, and death / K. Sakamoto, T. Saito, R. Orman, et al. // Epilepsia. – 2008. – V. 49. – № 6. – P. 982–996.
474. *Sampson T. R.* Cerebral infarction following a seizure in a patient with subarachnoid hemorrhage complicated by delayed cerebral ischemia / T. R. Sampson, R. Dhar, G. J. Zipfel // Surg. Neurol. Int. – 2011. – V. 2. – P. 14–19.
475. *Samson K.* Dopamine System Defects Implicated in Two Forms of Epilepsy / K. Samson // Neurology Today. – 2008. – V. 8. – Iss. 19. – P. 32–35.
476. *Samuels M. A.* The Brain – Heart Connection / M. A. Samuels // Circulation. – 2007. – V. 116. – № 1. – P. 77–84.
477. *Sander J. W.* Comorbidity and premature mortality in epilepsy / J. W. Sander // Lancet. – 2013. – V. 382. – Iss. 9905. – P. 1618–1625.
478. *Sander J. W.* The epidemiology of epilepsy revisited / J. W. Sander // Curr Opin Neurol. – 2003. – V. 16. – № 2. – P. 165–70.
479. *Sarkisova K.* The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression / K. Sarkisova, G. Luijtelaar // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2011. – V. 35. – № 4. – P. 854–876.

480. *Sayed H. L.* Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy / H. L. Sayed, A. A. Kotby, H. Y. Tomoum, et al. // Acta Neurol. Scand. – 2007. – V. 115. – № 6. – P. 377–384.
481. *Schachter S. C.* Vagal Nerve stimulation / S. C. Schachter. In The Treatment of Epilepsy. – Singapore: Blackwell Publishing Ltd, 2009. – P. 1017–1023.
482. *Schank J. R.* Norepinephrine is required for the full anticonvulsant effects of valproic acid in mice / J. R. Schank, L. L. Cameron, D. Weinshenker // Epilepsy Research. – 2005. – V. 65. – № 1–2. – P. 23–31.
483. *Scheidtmann K.* Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: A prospective, randomised, double-blind study / K. Scheidtmann, W. Fries, F. Muller, E. Koenig // Lancet. – 2001. – V. 358. – № 9284. – P. 787–790.
484. *Scheidtmann K.* Advances in adjuvant pharmacotherapy for motor rehabilitation: effects of levodopa / K. Scheidtmann // Restor. Neurol. Neurosci. – 2004. – V. 22. – № 3–5. – P. 393–398.
485. *Schimmel K. J.* Cardiotoxicity of cytoxic drugs / K. J. Schimmel, D. J. Richel, R. B. Brink, H. J. Guchelaar // Cancer Treat. Rev. – 2004. – V. 30. – № 2. – P. 181–191.
486. *Schuele S. U.* Effects of seizures on cardiac function / S. U. Schuele // J. Clin. Neurophysiol. – 2009. – V. 26. – № 5. – P. 302–308.
487. *Schuele S. U.* Ictal asystole: a benign condition? / S. U. Schuele, A. C. Bermeo, E. Locatelli, et al. // Epilepsia. – 2008. – V. 49. – № 1. – P. 168–171.
488. *Schuele S. U.* Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole / S. U. Schuele, A. C. Bermeo, A. V. Alexopoulos, et al. // Neurology. – 2007. – V. 69. – № 5. – P. 434–441.
489. *Schuele S. U.* Sudden unexplained death in epilepsy: the role of the heart / S. U. Schuele, P. Widdess-Walsh, A. Bermeo // Cleve Clin. J. Med. – 2007. – V. 74. – № 1. – P. 121–127.
490. *Sedelis M.* MPTP susceptibility in the mouse: behavioral, neurochemical and histological analysis of gender and strain differences / M. Sedelis, K. Hofele, G. W. Auburger, et al. // Behav Genet. – 2000. – V. 30. – № 3. – P. 171–182.
491. *Seidenberg M.* Association of epilepsy and comorbid conditions / M. Seidenberg, D. T. Pulsipher, B. Hermann // Future Neurol. – 2009. – V. 4. – № 5. – P. 663–668.
492. *Sevcencu C.* Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy / C. Sevcencu, J. J. Struijk // Epilepsia. – 2010. – V. 51. – № 5. – P. 725–737.
493. *Sevoz-Couche C.* Cardiac baroreflex facilitation evoked by hypothalamus and prefrontal cortex stimulation: role of the nucleus tractus solitarius 5-HT2A receptors / C. Sevoz-Couche, M. A. Comet, J. F. Bernard, et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – V. 291. – P. 1007–1015.
494. *Shagufta A.* Lamotrigine, carbamazepine and phenytoin differentially alter extracellular levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and amino acids / A. Shagufta, J. F. Leslie, S. Peter // Epilepsy Research. – 2005. – V. 63. – № 2–3. – P. 141–149.
495. *Shahar E.* Typical absence epilepsy presening prior to age of 3 years: an uncommon form of idiopatic generalized epilepsy / E. Shahar, J. Genizi, Y. Nevo, et al. // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2007. – V. 11. – № 6. – P. 346–352.
496. *Sharabiani M. T.* Systematic review of comorbidity indices for administrative data / M. T. Sharabiani, P. Aylin, A. Bottle // Med. Care. – 2012. – V. 50. – № 12. – P. 1109–1118.

497. *Shorvon S.* Sudden unexpected death in epilepsy / S. Shorvon, T. Tomson // The Lancet. – 2011. – V. 378. – Iss. 9808. – P. 2028–2038.
498. *Sicari R.* Stress echocardiography expert consensus statement / R. Sicari, P. Nihoyannopoulos, A. Evangelista, et al. // European Journal of Echocardiography. – 2008. – № 9. – P. 415–437.
499. *Sitnikova E.* On-off intermittency of thalamocortical oscillations in the electroencephalogram of rats with genetic predisposition to absence epilepsy / E. Sitnikova, A. E. Hramov, V. V. Grubov, et al. // Brain Res. – 2012. – V. 1436. – № 3. – P. 147–156.
500. *Skow Á.* The association between Parkinson's disease and antiepilepsy drug carbamazepine: a case-control study using the UK General Practice Research Database / Á. Skow, I. Douglas, L. Smeeth // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2013. – V. 76. – Iss. 5. – P. 816–822.
501. *Smyk M. K.* Endogenous rhythm of absence epilepsy: Relationship with general motor activity and sleep-wake states / M. K. Smyk, A. Coenen, M. H. Lewandowski, G. Luijtelaar // Epilepsy Research. – 2011. – V. 93. – № 2–3. – P. 120–127.
502. *So N.* Epileptic auras / N. So // The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. – 2005. – P. 229–239.
503. *So N. K., Sperling M. R.* 2007. Ictal asystole and SUDEP / N. K. So, M. R. Sperling // Neurology. – 2007. – V. 69. – № 5. – P. 423–424.
504. *Solomon S. D.* Essential echocardiography / S. D. Solomon. – USA: Humana Press, 2007. – 458 p.
505. *Stewart M.* Autonomic consequences of seizures, including sudden unexpected death in epilepsy / M. Stewart // In: Encyclopedia of Basic Epilepsy Research. – USA: University of California, 2009. – P. 1289–1294.
506. *Stollberger C.* Cardiorespiratory findings in sudden unexplained/unexpected death in epilepsy (SUDEP) / C. Stollberger, J. Finsterer // Epilepsy Res. – 2004. – V. 59. – № 1. – P. 51–60.
507. *Suarez J. I.* Acute myocardial infarction, ischemic stroke, sympathetic stress, and inflammation: birds of a feather / J. I. Suarez // Stroke. – 2006. – V. 37. – № 10. – P. 2449–2450.
508. *Sun D. A.* Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampa1 neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy" / D. A. Sun, S. Sombati, R. J. DeLorenzo // Stroke. – 2001. – V. 32. – № 10. – P. 2344–2350.
509. *Surges R.* Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study / R. Surges, P. Adjei, C. Kallis, et al. // Epilepsia. – 2010. – V. 51. – № 2. – P. 233–242.
510. *Surges R.* Do alterations in inter-ictal heart rate variability predict sudden unexpected death in epilepsy? / R. Surges, C. Henneberger, P. Adjei, et al. // Epilepsy Research. – 2009. – V. 87. – № 2–3. – P. 277–286.
511. *Surges R.* Peri-ictal atrioventricular conduction block in a patient with a lesion in the left insula: case report and review of the literature / R. Surges, C. A. Scott, M. C. Walker // Epilepsy Behav. – 2009. – V. 16. – № 2. – P. 347–349.
512. *Surges R.* Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms / R. Surges, R. D. Thijs, H. L. Tan, J. W. Sander // Nat. Rev. Neurol. – 2009. – V. 5. – № 9. – P. 492–504.
513. *Szaflarski J. P.* Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study / J. P. Szaflarski, A. Y. Rackley, D. O. Klendorfer, et al. // Epilepsia. – 2008. – V. 49. – № 6. – P. 974–981.

514. *Szot P.* Common factors among Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and epilepsy: Possible role of the noradrenergic nervous system / P. Szot // Epilepsia. – 2012. – V. 53. – Suppl. 1. – P. 61–66.
515. *Sztajzel J.* Reproducibility and gender-related differences of heart rate variability during all-day activity in young men and women / J. Sztajzel, M. Jung, L. A. Bayes // Ann. Noninvasive. Electrocardiol. – 2008. – V. 13. – № 3. – P. 270–277.
516. *Tanaka M.* Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy / M. Tanaka, R. W. Olsen, M. T. Medine, et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2008. – V. 82. – № 6. – P. 1249–1261.
517. *Tao J. X.* SUDEP, suspected positional airway obstruction, and hypoventilation in postictal coma / J. X. Tao, S. Qian, M. Baldwin, et al. // Epilepsia. – 2010. – V. 51. – № 11. – P. 2344–2347.
518. *Tassabehji M.* Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations / M. Tassabehji // Hum. Mol. Genet. – 2003. – V. 12. – P. 229–237.
519. *Taub E.* New treatments in neurorehabilitation founded on basic research / E. Taub, G. Uswatte, T. Elbert // Nat. Rev. Neurosci. – 2002. – № 3 (3). – P. 228–236.
520. *Tchekalarova J.* Diurnal rhythms of spontaneous recurrent seizures and behavioral alterations of Wistar and spontaneously hypertensive rats in the kainate model of epilepsy / J. Tchekalarova, D. Pechlivanova, D. Itzev, et al. // Epilepsy Behav. – 2010. – V. 17. – Iss. 1. – P. 23–32.
521. *Téllez-Zenteno J. F.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis / J. F. Téllez-Zenteno, S. B. Patten, N. Jetté, et al. // Epilepsia. – 2007. – V. 48. – № 1. – P. 2336–2344.
522. *Terra V. C.* Sudden unexpected death in epilepsy: From the lab to the clinic setting / V. C. Terra, R. Cysneiros, E. A. Cavalheiro, F. A. Scorza // Epilepsy Behavior. – 2013. – V. 26. – № 3. – P. 415–420.
523. *Thayer J. F.* The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors / J. F. Thayer, S. S. Yamamoto, J. F. Brosschot // Int J. Cardiol. – 2010. – V. 141. – № 2. – P. 122–131.
524. *Thayer J. F.* Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration / J. F. Thayer, R. D. Lane // Neurosci Biobehav Rev. – 2009. – V. 33. – N. 2. – P. 81–88.
525. *Thomas S.* Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly / S. Thomas, M. W. Rich // Heart Fail. Clin. – 2007. – № 3 (4). – P. 381–387.
526. *Tigaran S.* Atrio-ventricular block: a possible explanation of sudden unexpected death in epilepsy / S. Tigaran, H. Molgaard, M. Dam // Acta Neurologica Scandinavica. – 2002. – V. 106. – № 4. – P. 229–233.
527. *Tigaran S.* Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients / S. Tigaran, H. Mølgaard, R. McClelland, et al. // Neurology. – 2003. – V. 60. – № 3. – P. 492–495.
528. *Tinuper P.* Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review / P. Tinuper, F. Bisulli, A. Cerullo, et al. // Brain. – 2001. – V. 124. – Pt. 12. – P. 2361–2371.
529. *Tomson T.* Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions / T. Tomson, L. Nashef, P. Ryvlin // Lancet Neurol. – 2008. – № 7. – P. 1021–1031.

530. *Tomson T.* Heart rate variability in patients with epilepsy / T. Tomson, M. Ericson, C. Ihrman, L. E. Lindblad / Epilepsy Research. – 1998. – V. 30. – № 1. – P. 77–83.
531. *Tontodonati M.* Characterisation of rodent dobutamine echocardiography for preclinical safety pharmacology assessment / M. Tontodonati, N. Fasdelli, P. Repeto, R. Dorigatti // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. – 2011. – V. 64. – № 2. – P. 129–133.
532. *Toth V., Hejjel L., Fogarasi A.,* et al. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy / V. Toth, L. Hejjel, A. Fogarasi, et al. // European Journal of Neurology. – 2010. – V. 17. – № 6. – P. 780–787.
533. *Touze E.* Coronary risk stratification in patients with ischemic stroke or transient ischemic stroke attack / E. Touze, O. Varenne, D. Calvet, J. L. Mas // Int. J. Stroke. – 2007. – № 2. – P. 177–183.
534. *Touze E.* Overestimation of coronary risk in stroke patients / E. Touze, O. Varenne, J. L. Mas // Stroke. – 2007. – V. 38. – № 10. – P. 98–102.
535. *Towfighi A.* Utility of Framingham Coronary Heart Disease Risk Score for Predicting Cardiac Risk After Stroke / A. Towfighi, D. Markovic, B. Ovbiagele // Stroke. – 2012. – V. 43. – № 11. – P. 2942–2947.
536. *Traa B. S.* Gabapentin neuroprotection and seizure suppression in immature mouse brain ischemia / B. S. Traa, J. D. Mulholland, S. D. Kadam // Pediatr. Res. – 2008. – V. 64. – № 1. – P. 81–85.
537. *Tsagalis G.* Long-term prognosis of combined chronic heart failure and chronic renal dysfunction after acute stroke / G. Tsagalis, N. Bakirtzi, K. Spengos, et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – V. 12. – № 8. – P. 849–854.
538. *Tuchman R.* Epilepsy in autism / R. Tuchman, I. Rapin // Lancet Neurology. – 2002. – № 1 (6). – P. 352–358.
539. *Ugrumov M. V.* Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice / M. V. Ugrumov, V. G. Khaindrava, E. A. Kozina, et al. // Neuroscience. – 2011. – V. 181. – № 5. – P. 175–188.
540. *Urena-Hornos T., Rubio-Rubio R., Gros-Esteban D.,* et al. Absence epilepsy: a review of our 14 years` experience / T. Urena-Hornos, R. Rubio-Rubio, D. Gros-Esteban, et al. // Rev. Neurol. – 2004. – V. 39. – № 12. – P. 1113–1119.
541. *Velioglu S. K.* The impact of migraine on epilepsy: A prospective prognosis study / S. K. Velioglu, C. Boz, M. Ozmenoglu // Cephalalgia. – 2005. – V. 25. – № 7. – P. 528–535.
542. *Vercueil L.* Epilepsy and neurodegenerative diseases in adults: a clinical review / L. Vercueil // Epileptic Disord. – 2006. – № 8 (S1). – P. 44–54.
543. *Vercueil L.* Parkinsonism and Epilepsy: Case Report and Reappraisal of an Old Question / L. Vercueil // Epilepsy Behavior. – 2000. – V. 1. – Iss. 2. – P. 128–130.
544. *Verkerk A. O.* Effects of heart failure on brain-type Na+ channels in rabbit ventricular myocytes / A. O. Verkerk, A. C. Ginneken, T. A. B. Veen, H. L.Tan // Europace. – 2007. – V. 9 (8). – P. 571–577.
545. *Vernino S.* Cause-specific mortality after first cerebral infarction (a population-based study) / S. Vernino, R. D. Brown, J. J. Sejvar, et al. // Stroke. – 2003. – V. 34. – № 8. – P. 1828–1832.
546. *Verrotti A.* Platelet count and function in children receiving sodium valproate / A. Verrotti, R. Greco, V. Matera, et al. // Pediatr. Neurol. – 2000. – V. 21. – № 3. – P. 611–614.

547. *Viapiano M. S.* Prolonged exposure to hypobaric hypoxia transiently reduces GABAA receptor number in mice cerebral cortex / M. S. Viapiano, A. M. M. Novara, S. F. Plazas, C. E. Bozzini // Brain Res. – 2001. – V. 894. – № 1. – P. 31–36.
548. *Walczak T.* Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy / T. Walczak, et al. // Neurology. – 2001. – V. 56. – P. 519–525.
549. *Wallace S. J.* Epilepsy in cerebral palsy / S. J. Wallace // Developmental Medicine and Child Neurology. – 2001. – V. 43. – № 10. – P. 713–717.
550. *Ward N. S.* Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke / N. S. Ward // Curr Opin Neurol. – 2004. –V. 17. – № 6. – P. 725–730.
551. *Watson L. E.* Baseline echocardiographic values for adult male rats / L. E. Watson, M. Sheth, R. F. Denyer, D. E. Dostal // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – V. 17. – P. 161–167.
552. *Weil S.* Heart rate increase in otherwise subclinical seizures is different in temporal versus extratemporal seizure onset: support for temporal lobe autonomic influence / S. Weil, S. Arnold, I. Eisensehr, S. Noachtar // Epileptic Disorders. – 2005. – № 7 (3). – P. 199–204.
553. *Weinshenker D.* The contribution of norepinephrine and orexigenic neuropeptides to the anticonvulsant effect of the ketogenic diet / D. Weinshenker // Epilepsia. – 2008. – V. 49. – Suppl. 8. – P. 104–107.
554. *Weinshenker D.* The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice / D. Weinshenker, P. Szot // Pharmacol. Ther. – 2002. – V. 94. – № 3. – P. 213–233.
555. *Welsh D. K.* Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network / D. K. Welsh, J. S. Takahashi, S. A. Kay // Annu Rev. Physiol. – 2010. – V. 72. – P. 551–577.
556. *Williams A. J.* Neuroprotective effects of sodium channel blocker RS 100642 and attenuation of ischemia-induced brain seizures in the rat / A. J. Williams, F. C. Tortella // Brain Res. – 2002. – V. 932. – № 12. – P. 45–55.
557. *Williams A. J.* Evaluation of gabapentin and ethosuximide for treatment of acute nonconvulsive seizures following ischemic brain injury in rats / A. J. Williams, C. C. Bautista, R.-W. Chen, et al. // J. pharm. and exp. her. – 2006. – V. 318. – № 3. – P. 947–955.
558. *Williams J.* Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: hair analysis at autopsy / J. Williams, et al. / J. Williams // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – V. 77. – № 4. – P. 481–484.
559. *Wise R. A.* Dopamine, learning and motivation / R. A. Wise // Nat. Rev. Neurosci. – 2004. – V. 5. – № 6. – P. 483–494.
560. *Witt B. J.* Ischemic stroke after heart failure: A community-based study / B. J. Witt, R. D. Jr. Brown, S. J. Jacobsen, et al. // American Heart Journal. –2006. – V. 152. – № 1. – P. 102–109.
561. *Wong M.* Too Much Inhibition Leads to Excitation in Absence Epilepsy / M. Wong // Epilepsy Curr. – 2010. – V. 10. – № 5. – P. 131–132.
562. *Yakhin F. A.* Morphology of cerebral cortex vessels in experimental epilepsy abstracts / F. A. Yakhin, E. N. Popova, F. F. Yakhina // Kazan. Medical. Journal. – 1997. – № 1. – P. 45–50.
563. *Yananli H. R.* Extracellular hypothalamic gamma-aminobutyric acid (GABA) and L-glutamic acid concentrations in response to bicuculline in a genetic absence epilepsy rat model / H. R. Yananli, B. Terzioğlu, M. Z. Goren, et al. // J. Pharmacol Sci. – 2008. – V. 106. – № 2. – P. 301–309.

564. *Yang Y.* Effect of Different Mild Hypoxia Manipulations on Kainic Acid-Induced Seizures in the Hippocampus of Rats / Y. Yang, J. Chen, L. Li, et al. // Neurochem Res. – 2013. – V. 38. – № 1. – P. 123–132.
565. *Zhou C.* Hypoxia-Induced Neonatal Seizures Diminish Silent Synapses and Long-Term Potentiation in Hippocampal CA1 Neurons / C. Zhou, B. J. J. Lippman, H. Sun, F. E. Jensen // The Journal of Neuroscience. – 2011. – V. 31 (50). – P. 18211–18222.
566. *Ziemann U.* Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex / U. Ziemann, F. Meintzschel, A. Korchounov, T. V. Ilic // Neurorehabil. Neural. Repair. – 2006. – V. 20. – № 2. – P. 243–251.
567. *Zijlmans M.* Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign / M. Zijlmans, D. Flanagan, J. Gotman // Epilepsia. – 2002. – V. 43. – № 8. – P. 847–854.
568. *Zile M. R.* New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure / M. R. Zile, D. I. Brutsaert // Circulation. – 2002. – V. 105. – № 11. – P. 1387–1393.
569. *Zipes D. P.* Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system / D. P. Zipes // Cleve Clin. J. Med. – 2008. – V. 75. – Suppl. 2. – P. 94–96.
570. *Zubair S.* Ictal asystole – Late manifestation of partial epilepsy and importance of cardiac pacemaker / S. Zubair, A. B. Arshad, B. Saeed, et al. // Seizure. – 2009. – V. 18. – № 6. – P. 457–461.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДд – диастолическое артериальное давление
АДпульс – пульсовое артериальное давление
АДс – систолическое артериальное давление
АДср – среднее артериальное давление
АЭ – абсансная эпилепсия
ВСР – вариабельность сердечного ритма
ВСС – внезапная сердечная смерть
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией
ДА – дофамин
ДДН – дегенерация дофаминергических нейронов
ДДН – дегенерация дофаминергических нейронов нигростриатной системы
ДЛА – давление в легочной артерии
ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота
ДС – досимптомная стадия дегенерации дофаминергических нейронов
ДСН – декомпенсированная сердечная недостаточность
ЗС – задняя стенка левого желудочка
ИИ – ишемический инсульт
иЛСПла – индекс линейной скорости потока легочной артерии
ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления
ИПСС – индекс периферического сосудистого сопротивления
ИРЛЖ – индекс работы левого желудочка
ИРПЖ – индекс работы правого желудочка
ИУРЛЖ – индекс ударной работы левого желудочка
ИУРПЖ – индекс ударной работы правого желудочка
ИЭАР – индекс эластичности артериального резервуара
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСН – компенсированная сердечная недостаточность
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛА – легочная артерия
ЛЖ – левый желудочек
ЛСК – линейная скорость кровотока
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МА – моноамины
МЖП – межжелудочковая перегородка
МФТП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
НА – норадреналин
5-ОИУК – 5-оксииндолилуксусная кислота
ОПСС – общее периферическое сопротивление
ОСА – общая сонная артерия
ОСК – объемная скорость кровотока
ПЖ – правый желудочек
ПИПСС – пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления
ПНС – парасимпатическая нервная система

ПТЗ – пентилентетразол
РСД – ранняя стадия декомпенсации
РСС – ранняя симптомная стадия дегенерации дофаминергических нейронов
СА – судорожная активность
СВ – сердечный выброс
СИ – сердечный индекс
СН – сердечная недостаточность
СНС – симпатическая нервная система
СНСДЗС – средняя нормализованная скорость движения задней стенки
СВС – скорость выброса сердца
ССДЗС – средняя систолическая скорость движения задней стенки
ССРМ – средняя скорость расслабления миокарда
ССС – сердечно-сосудистая система
ССЦУВ – средняя скорость циркулярного укорочения волокон
ТС – тяжелая симптомная стадия дегенерации дофаминергических нейронов
ТСБП – тяжелая стадия болезни Паркинсона
ТСД – тяжелая стадия декомпенсации
УИ – ударный индекс
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса левого желудочка
ФУ – фракция укорочения левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВД – центральное венозное давление
ЧС – черная субстанция
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
HF – мощность высокочастотного спектра
IC – индекс централизации
LF – мощность низкочастотного спектра
LF/HF – симпато-вагальный индекс
PI – пульсации индекс
RI – индекс периферического сопротивления
RMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов
SDNN – стандартное отклонение NN-интервалов
SI – стрессовый индекс (индекс напряжения)
SWD – пик-волновые разряды
TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока
TP – общая мощность спектра
TP – общая мощность спектра
Ved – максимальная конечная диастолическая скорость
Vps – пиковая систолическая скорость кровотока